

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии имени Пастера  
Государственный университет имени Ярослава Мудрого  
Институт медицинского образования (Великий Новгород)  
НИИ экспериментальной медицины РАМН

---

В. А. Исаков, Д. К. Ермоленко,  
Ф. Р. Кутуева, Е. И. Ермоленко, И. И. Москвин

# **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОФЕРОНА В ТЕРАПИИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Рекомендации для врачей

Санкт-Петербург — Великий Новгород  
2007

ББК

ISBN

УДК

**В. А. Исаков, Д. К. Ермоленко, Ф. Р. Кутуева, Е. И. Ермоленко, И. И. Москвин.** Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. — Санкт-Петербург — Великий Новгород, 2007. — 64 с.

Авторский коллектив:

ФГУН «Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера» Роспотребнадзора — ст. н. сотр. Д. К. Ермоленко;

Институт медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого — д. м. н., профессор кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней, академик РАЕН В. А. Исаков; к. м. н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней, главный врач кожно-венерологического диспансера В. Новгорода И. И. Москвин;

НИИ экспериментальной медицины РАМН — к. м. н., ст. н. сотр. отдела молекулярной микробиологии Е. И. Ермоленко;

главный врач женской консультации № 22, главный акушер-гинеколог Выборгского района Санкт-Петербурга — Ф. Р. Кутуева.

Рецензенты:

В. Б. Сбойчаков — д. м. н., профессор, зав. кафедрой микробиологии Российской военно-медицинской академии;

Н. М. Беляева — д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней РМАПО.

Утверждено руководителем РИС, проректором Института медицинского образования НовГУ д. м. н., профессором Г. Г. Брыжахиним.

В рекомендациях дана краткая характеристика биологических свойств уrogenитальных трихомонад, патогенез поражений мочеполового тракта, в том числе при смешанных протозойно-бактериальных инфекциях. Представлена клиническая картина, классификация и основные формы мочеполового трихомониаза у женщин и мужчин. Даны современные методы лабораторной диагностики трихомониаза, а также определения чувствительности простейших к антипротозойным препаратам. Изложены способы лечения уrogenитального трихомониаза с использованием оригинальных антипротозойных средств, а также методы коррекции дисбактериоза кишечника и влагалища.

Рекомендации предназначены для дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, инфекционистов, врачей-лаборантов, урологов, врачей общей практики, клинических ординаторов, интернов и студентов медицинских вузов.

Изготовлено ООО «Тактик-Студио».

Подписано в печать 05.03.2007.

Формат 60×88 $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 4.

Тираж 5000 экз.

© Коллектив авторов, 2007

© «Тактик-Студио» –

дизайн, оформление

## Содержание

Список сокращений .....	4
Введение .....	5
Этиология и патогенез ВПЧ-инфекции .....	6
Клиническая картина .....	15
Интраэпителиальные неоплазии .....	20
Диагностика ВПЧ-инфекции .....	25
Принципы комплексного лечения ВПЧ-инфекции .....	29
Иммунотерапия папилломавирусной инфекции .....	38
Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции .....	45
Клиническая эффективность препаратов циклоферона .....	53
Список литературы .....	63

## Список сокращений

ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВПГ-1	— вирус простого герпеса 1-го типа
ВПГ-2	— вирус простого герпеса 2-го типа
ВЭБ	— вирус Эпштейна-Барр
ЦМВ	— цитомегаловирус
ВГЧ-6	— вирус герпеса человека 6-го типа
ВПЧ	— вирус папилломы человека
вДНК	— вирусная ДНК
ГГ	— генитальный герпес
ЕК	— естественные киллеры
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИФН	— интерферон
ИЛ	— интерлейкин
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИДС	— иммунодефицитные состояния
ПВИ	— папилломавирусная инфекция
ПГ	— простой герпес
ФНО	— фактор некроза опухоли

## Введение

Поражения кожи и слизистых, обусловленные вирусами папилломы человека (ВПЧ), известны человечеству уже более тысячелетия. Под названием «кондиломы» они были описаны еще врачами Древней Греции. Однако особую актуальность папилломавирусная инфекция (ПВИ) приобрела в конце XX века. Прежде всего это связано с ее беспрецедентным распространением. Если в 1981–1986 гг. частота кандиломатоза составляла 5,4%, то в 1987–1990 гг. она возросла до 19,1% (Сметник В. П. и соавт., 1995). В целом в настоящий момент инфицированность ВПЧ лиц биологически активного возраста составляет 20–60% (Ludicke F. et al., 2001). Данные центра по контролю за инфекционными заболеваниями (Атланта, США) свидетельствуют о том, что до 20 млн американских граждан болеют генитальными бородавками, причем ВПЧ встречаются в 3 раза чаще, чем ГГ, и не реже, чем гонорея (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2003). Вирусная природа вульгарных и генитальных бородавок была доказана в начале прошлого века, о половом пути передачи инфекции впервые сообщили в 1954 г.

Инфекция передается преимущественно половым путем, при медицинских манипуляциях, вертикальным путем, во время беременности, а также при прохождении новорожденного через инфицированные родовые пути матери. Имеются данные о заражении медицинского персонала при проведении манипуляций. Инкубационный период составляет 1–6 месяцев, максимальное содержание вируса в пораженных тканях обнаружено на шестой месяц. Нередко результатом инфекции являются заболевания аногенитальной области: рак шейки матки, вульвы, влагалища, перианальной области и генитальные кондиломы. Рак шейки матки — второе по частоте злокачественное заболевание женщин: ежегодно в мире регистрируется более 500 000 случаев.

## Этиология и патогенез ВПЧ-инфекции

**Вирусы и онкопатология.** ВПЧ принадлежат к роду А семейства *Papovaviridae*. Это мелкие, диаметром всего 52–55 нм, просто устроенные вирусы, лишенные суперкапсида. Их капсид состоит из 72 капсомеров с икосаэдрическим типом симметрии. Геном представлен кольцевидной замкнутой двухцепочечной ДНК с молекулярной массой около  $5,0 \times 10^6$  дальтон. По нуклеотидной последовательности и антигенным свойствам капсидов различают порядка 100 типов ВПЧ. Возбудители ПВИ обладают видовой и тканевой специфичностью. Они способны инфицировать клетки плоского эпителия и проявлять внутри них репликативную активность. Кроме того, ВПЧ обнаруживаются на коже, слизистых оболочках полости рта, конъюнктивы, пищевода, бронхов, гортани, прямой кишки, в половых органах (Ludicke F. et al., 2001).

По мнению Hausan Lur (1985), внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Результатом этого внедрения является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, в связи с тем, что пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать полный жизненный цикл вирусов. Полная репликация вирусов происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистые, шиповидные клетки кожи, поверхностные эпителиоциты слизистых оболочек на уровне их ядер (Хмельницкий О. К., 2000).

После инфицирования ВПЧ в пермиссивных клетках осуществляется ограниченный цикл репродукции, в связи с чем число копий генома вируса увеличивается (до 100 на клетку) и нарушается нормальный процесс дифференцировки. Наиболее активно этот процесс наблюдается в шиповидном слое эпидермиса, где отмечается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших первичную стадию дифференцировки. Клональная экспансия связана с их трансформацией и последующей иммортализацией, которые контролируются генами ВПЧ, кодирующими ранние (Е — early) белки Е6 и Е7 (Киселев В. И., Киселев О. И., 2003). Морфологически установлена

деформация внутренних слоев эпидермиса и утолщение кожи, а клетки шиповидного слоя эпидермиса при переходе в гранулярный наиболее активно синтезируют вирусную ДНК.

Следствием инфицирования является развитие доброкачественных или злокачественных неоплазий. Степень злокачественности зависит от свойств ранних генов. Генный полиморфизм ВПЧ и мутации некоторых генов в организме пациентов могут быть важными факторами предрасположенности к злокачественной патологии клеток шеечного эпителия. Например, мутации генов ВПЧ (варианты генов Е2, Е6-Е7) у больных с ВПЧ-инфекцией могут определять повышенный риск предраковой патологии, очевидно, путем модуляции репликации и интеграции вируса в геном человека.

Установлено, что два ранних гена, Е6 и Е7, являются онкогенами. Они изменяют клеточный цикл, поскольку Е6 связывается с опухолевым супрессорным белком р53, а Е7 с другим супрессорным белком Rb. Прочность образованной связи, степень инактивации указанных супрессорных белков определяет выраженность дальнейшей трансформации клетки. Отмечено, что чем прочнее установлена связь и выше степень инактивации, тем более вероятно перерождение папилломы в злокачественное новообразование. *Папилломавирусы — единственная группа вирусов, для которых доказано, что они индуцируют образование опухолей у человека в естественных условиях.*

В связи с этим в генезе опухолевого роста большую роль играют структурные белки ВПЧ — Е6 и Е7, их называют *онкопротеины*. Онкопротеины имеются в составе ВПЧ высокого онкогенного риска, они обеспечивают критические условия развития неоплазм. Пролиферация клеток активируется ферментом *телемеразой*, экспрессию которой осуществляет Е6. Таким образом, патогенетической основой вирус-индуцированного онкогенеза является интеграция вирусной ДНК в хромосому инфицированных клеток с активным синтезом онкобелка Е7 и способность трансформированных клеток метаболизировать эстрадиол с образованием 16 $\alpha$ -гидроксистерона (16 $\alpha$ -ОНЕ1) — агрессивного метаболита, который активирует экспрессию гена Е7 (и способствует

высокому устойчивому синтезу вирусного онкобелка E7). Указанный комплекс обеспечивает пролиферативную активность формирующегося опухолевого клона, а также подавление системы иммунологического надзора (Дмитриев Г. А. и др., 2006). Обнаружение белка E7 (E6) в цервикальных пробах рассматривается как свидетельство процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ. Это послужило основанием для создания специальных тест-систем для ИФА, с помощью которых в цервикальном материале определяется (качественно и количественно) наличие онкобелка E7 (Дмитриев Г. А. и др., 2004; Киселев В. И. и др., 2003).

Показано, что ДНК ВЭБ обнаруживается в пробах из шейки матки в 18–38% случаев у здоровых женщин и пациенток дерматовенерологических стационаров, поэтому необходимо продолжать изучение роли ВЭБ в развитии цервикальных дисплазий. Неблагоприятна сочетанная персистенция ВПЧ с ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ, хламидиями и микоплазмами. Средний возраст больных *карциномой in situ* — 29 лет, т. е. проходит примерно 10 лет от момента первоначальной инфекции до появления тяжелой неоплазии. *Инвазивный рак* регистрируется в возрасте 49 лет, когда возникают дополнительные изменения в иммунитете, влекущие за собой инвазию и метастазирование (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005).

Существенной особенностью ВПЧ является их возможность переключатся с инфекции непродуктивного типа к инфекции продуктивного типа и наоборот. В первом случае вирус реплицируется синхронно с клеткой и не приносит ей вреда. Во втором случае он быстро размножается и лизует клетку, высвобождая массу новых вирионов, способных инфицировать другие клетки (Tarkowski T. et al., 2004). Показано, что ВПЧ могут оказывать различное действие на слизистую. Так, проявлением продуктивного воздействия являются папилломы и кондиломы, а результатом трансформирующего действия могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, инвазивный рак) (Гайдуков С. Н. и др., 2004). Таким образом, условиями формирования необратимой неоплазии являются (Киселев В. И., 2004):

- активная экспрессия генов E6 и E7 ВПЧ;
- индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16 $\alpha$ -гидроксистерон (16 $\alpha$ -ОНЕ1), который относится к категории «агрессивных гормонов», вызывающих длительный эффект;
- индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения.

ВПЧ-1—ВПЧ-4 типы были выделены из многослойного плоского эпителия. Они ассоциируются с развитием вульгарных и плоских бородавок рук, а также подошвенных бородавок. ВПЧ-7 обнаруживается в кожных элементах работников мясной промышленности, в основном мясообвальщиков. Следует отметить, что до сих пор схожие возбудители среди ПВ животных идентифицировать не удалось. Более того, несмотря на то, что ПВ обнаружены у большого числа млекопитающих (обезьяны, слоны, ослы, мыши, кролики, крупный рогатый скот), их видовая специфичность подтверждается клинически, случаев инфицирования человека ПВ животных не доказана. По всей видимости, особые условия для инфицирования и репликации ВПЧ создаются у лиц, страдающих болезнью Левандовского-Лютца (бородавчатая эпидермодисплазия). Это крайне редкое и оттого недостаточно изученное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Оно проявляется сразу же после рождения или в раннем детском возрасте и характеризуется появлением множественных симметричных элементов на коже, преимущественно на лице, затылке и конечностях, нередко поражаются губы и уретра. Элементы напоминают родимые пятна, как правило, красно-коричневого цвета. В очагах поражения содержатся внутриядерные включения вирусной этиологии, обусловленные чаще ВПЧ-5 и ВПЧ-8, несколько реже — ВПЧ-14. Злокачественные их перерождения, особенно на участках, подвергающихся инсоляции, с развитием карциномы отмечаются у одной трети пациентов. Карцинома развивается достаточно медленно и не склонна к метастазированию. Именно у этой группы больных выделены ВПЧ-5, 8, 9, 12, 17, 20–25, 47, 50 типов, не определяющиеся в обычной популяции.

С ВПЧ-6, 11, 30 типов связано, в большинстве случаев, развитие веррукозного ларингита (ювенильный папилломатоз гортани). Заболевание диагностируется чаще у детей до 5 лет, заразившихся перинатально и характеризуется появлением папилломатозных разрастаний на голосовых связках, что и приводит к речевым затруднениям, нарушениям циркуляции воздуха в верхних отделах дыхательных путей. ВПЧ были выделены также и со слизистых оболочек полости рта. Наиболее частыми возбудителями вирусиндуцированных изменений в эпителиальных клетках этой локализации являются ВПЧ-13, 30, причем первый из них выделяется чаще из неопластических клеток указанной области. Описаны случаи ларингеального папилломатоза у детей, рожденных с применением кесарева сечения, поэтому кесарево сечение не должно быть единственной целью — предупредить заражение новорожденного ВПЧ.

Аногенитальную область по праву можно назвать «излюбленной» для поражений ВПЧ. Уже в 1991 г. от больных с данной локализацией ВПЧ было выделено более 20 типов возбудителей (табл. 14). Позже выделили дополнительные типы ВПЧ: 61, 62, 68, 70, 73. Не исключено, что они играют определенную роль в развитии предраковых и онкологических заболеваний гениталий (Mellye M. et al., 1998). В 1996 г. Longuet M. et al. (1996) сообщили о выделении нового ВПЧ-74 из организма женщины с ятрогенной иммуносупрессией и персистирующей вагинальной интраэпителиальной неоплазией слабой степени тяжести. Авторами было установлено филогенетическое родство ВПЧ-74 с ВПЧ-6, 11, 44 и 55. И наконец, ВПЧ-84 был выделен из материала, полученного из шейки матки при рутинном гинекологическом исследовании.

По мнению Козловой В. И. и соавт. (2003), наиболее часто урогенитальный тракт поражают ВПЧ-6, 11, 16, 18, 31, 35 типов. На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности низкого (3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73), среднего (30, 35, 45, 52, 53, 56, 58) и высокого (16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70) онкологического риска (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2003; Шахова Н. М. и др., 2006; Lorincz A. T. et al., 1992).

В последнее время с раком цервикального канала шейки матки (95%) связывают около 20 типов ВПЧ. Среди них наиболее часто выявляются ВПЧ-16 (50%) и ВПЧ-18 (10%), в связи с чем женщины с подтвержденной ВПЧ-инфекцией должны ежегодно проходить осмотр у гинеколога с кольпоскопией, цитологическим исследованием цервикальных мазков, вирусологическое и иммунологическое обследование. Считают, что в 50% случаев ПВИ папилломавирусной инфекции вирус выводится из организма женщины в течение 1 года, а в 85% случаев — в течение 4 лет. В Санкт-Петербурге с 1999 по 2004 г. от 28 до 34% женской популяции в возрасте от 20 до 60 лет инфицированы ВПЧ высокого (ВПЧ 16 и 18 типов) онкологического риска (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2006). ВПЧ способствует развитию рака шейки матки в 99,7%, рака вульвы, влагалища, полового члена, предстательной железы, яичка — в 10–30%, рака гортани и ротовой полости — в 10–30% случаев.

Необходимо отметить, что помимо ВПЧ в развитии онкогенной трансформации определяющую роль играет целый ряд сопутствующих факторов. Здесь прежде всего следует выделить сопутствующие инфекционные заболевания аногенитальной области. Наши собственные наблюдения, а также данные других исследователей доказывают, что сочетание ВПЧ с ВПГ-2 и ЦМВ создают условия для потенцирования высокого риска развития инвазивного цервикального рака (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2000; Bosch F. et al., 2002). Наличие гонореи в анамнезе связано с повышением риска неопластических изменений области вульвы. Трихомонады усиливают диспластические изменения слизистой при хронических кольпитах, хламидии способствуют перерождению тканей в области шейки матки (Ludicke F. et al., 2001). У больных с ВПЧ-инфекцией нередко выделяются другие инфекционные возбудители: хламидии — 62,1%, гонококки — 23,3%, уреаплазмы — 16,2%, вирусы герпеса — 16%, трихомонады — 14,8%. Сочетание ВПЧ-инфекции с двумя инфекциями выявлено в 23,3%, с тремя — в 16,2%, с четырьмя — в 8,1% случаев (Дубенский В. В. с соавт., 1996).

Длительное применение комбинированных оральных контрацептивов, недостаточное содержание в пищевом рационе витаминов А и С,

$\beta$ -каротина, фолиевой кислоты, курение, злоупотребление алкоголем потенцируют повреждающее действие ВПЧ на клетку. Большое значение в развитии рака на фоне ПВИ имеют социальный статус и условия жизни, соответствие гормонального фона возрасту, гинекологический анамнез (факторы риска: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, травмы цервикального канала, число беременностей и родов, аногенитальные контакты). Наличие в анамнезе более семи беременностей рассматривают как прогностически неблагоприятный признак. В целом наличие перечисленных выше сопутствующих факторов увеличивает канцерогенность ВПЧ в три раза.

В Санкт-Петербурге предложена система профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости населения вирусозависимыми злокачественными новообразованиями. Комплексная программа обследования включает цитологические методы, обследование на вирусы (ВПЧ, ЦМВ, ВЭБ, вирусные гепатиты В и С). Обнаружение вирусов высокого онкологического риска (ВПЧ-16, 18 типов) обязывает дополнить обследование уточняющими методами диагностики: определение уровня пролактина, пролактин/ТТГ в крови, генное тестирование ВПЧ (соотношение генов E2-E6), составление карты генетического риска пациента, что позволит предложить индивидуальную модель стратегии и тактики лечения и наблюдения пациента, а также сформировать группы риска вирусозависимых опухолей (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005, 2006).

Таблица 1

**Поражения, вызываемые различными типами ВПЧ  
(McConcl D. J., 1991; Syrjanen S., 2003; Bosch F. X. et al., 2002,  
с дополнениями)**

Тип ВПЧ	Ассоциированные поражения
1	Вульгарные и плоские бородавки кистей рук, подошвенные бородавки
2	Вульгарные и плоские бородавки кистей рук, веррукозный стоматит

Тип ВПЧ	Ассоциированные поражения
3	Плоские и юношеские бородавки
4	Вульгарные и плоские бородавки рук, подошвенные бородавки, веррукозный стоматит
5, 8, 9, 12, 17, 20–25	Макулезные элементы при болезни Левандовского-Лютца
6	Остроконечные кондиломы, дисплазии эпителия шейки матки, вульвы, папилломатоз гортани (веррукозный ларингит)
7	Бородавки у работников мясной промышленности
10	Плоские бородавки, редко остроконечные кондиломы
11	Остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы
13	Локальные гиперплазии эпителия полости рта
14, 15, 27	Плоские бородавки
16	Дисплазия эпителия шейки матки, влагилица, вульвы, полового члена, злокачественные новообразования половых органов, бовеноидный папулез, редко злокачественные новообразования полости рта
18	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования половых органов
26, 28–29	Кожные бородавки
30	Злокачественные новообразования гортани, дисплазия эпителия шейки матки
31, 33	Дисплазия эпителия шейки матки, реже рак шейки матки
32	Локальные гиперплазии эпителия полости рта
34	Болезнь Боуэна
35, 58	Дисплазия эпителия шейки матки, реже злокачественные новообразования шейки матки
36	Фотокератоз при болезни Левандовского-Лютца
37	Кератоакантома
38	Злокачественная меланома
39–40	Дисплазия эпителия шейки матки, полового члена
41	Кожные бородавки, злокачественные новообразования кожи
42, 44, 45	Дисплазия эпителия шейки матки, остроконечные кондиломы
43	Дисплазия эпителия шейки матки

Тип ВПЧ	Ассоциированные поражения
46	Макулезные элементы при лимфогранулематозе
47, 50	Бородавки при болезни Левандовского-Лютца
48	Плоскоклеточный рак у реципиентов различных органов
49	Бородавки у реципиентов различных органов
51–52	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования эпителия шейки матки
53	Обнаруживается в эпителиальных тканях органов урогенитального тракта, не ассоциируется с какими-либо патологическими изменениями
54	Остроконечные кандиломы
55	Бовеноидный папулез
56	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования
57	Папулезные изменения полости рта, дисплазия эпителия шейки матки
59	Дисплазия эпителия вульвы
61–104	Роль этих ВПЧ в патологии человека активно изучается
16 + 18 + 45	73,3% карцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 31	76,9% карцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 31 + 33	80,3% карцинома шейки матки
16 + 18 + 45	89,7% аденокарцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 59	92,7% аденокарцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 59 + 33	94,1% аденокарцинома шейки матки

## Клиническая картина

Клинические проявления ВПЧ-инфекции аногенитальной области отличаются значительным разнообразием. Наиболее типичными и распространенными элементами являются остроконечные кандиломы (бородавки). Они обычно возникают в местах, которые травмируются при половых контактах. Как правило это множественные элементы, хотя встречаются и одиночные. Процесс начинается с появления мелких розовых сосочков, которые разрастаются, ветвятся и сливаются в мелкие дольчатые образования. Остроконечные кандиломы принято сравнивать с цветной капустой или петушиным гребешком. Возможно слияние элементов в бляшки, что отмечается чаще у больных сахарным диабетом и у пациентов с выраженными иммунодефицитными состояниями (ИДС). У мужчин с необработанной крайней плотью чаще всего поражается головка полового члена, венечная борозда, уздечка или внутренний листок крайней плоти. У мужчин с выполненной циркумцизией в процесс чаще вовлекается тело полового члена (Castellague X. et al., 2002). Возможно распространение элементов на паховые и перианальные области, мошонку, промежность. У женщин папилломатозные элементы отмечаются в области больших и малых половых губ, устья уретры, промежности, преддверия влагалища. Иногда кандиломы появляются на шейке матки и сводах влагалища. Что касается анальной области непосредственно, то папилломатозные элементы выявляются чаще всего у лиц, практикующих пассивные анальногенитальные контакты, и крайне редко располагаются проксимальнее зубчатой линии.

На коже аногенитальной области как у мужчин (тело полового члена, наружный листок крайней плоти), так и у женщин (большие половые органы, а также в промежности, перианальной области и лобке) возможно появление вульгарных и плоских бородавок (табл. 3). Они встречаются реже, чем остроконечные, но у них чаще отмечается гиперпигментация и гиперкератоз. На слизистых аногенитальной области при ВПЧ-инфекции чаще появляются макулезные элементы, представленные красновато-коричневыми, розовато-красными или, несколько реже, серовато-белыми пятнами.



Цвет кондилом в этой области может варьировать от розовато-малинового до оранжево-красного (некератизированные бородавки) или сероватого (при выраженной кератизации), а также меняться от пепельно-серого до коричневатого-черного (гиперпигментированные бородавки).

Очень редкой формой ВПЧ-инфекции аногенитальной области является гигантская кондилома Бушке-Левенштейна, обусловленная вирусами 6-го и 11-го типов. Вначале она проявляется образованием мелких элементов типа папиллом, которые чаще располагаются на теле полового члена, на венечной борозде, вульве, паховых складках, перианально, аноректально. Элементы склонны к быстрому росту и слиянию с образованием очага поражения с широким основанием и вегетациями, ворсинчатыми образованиями, мацерацией, вторичным инфицированием. Данный вид кондиломы характеризуется агрессивным ростом вглубь, в подлежащие структуры дермы, а также рецидивирующим течением (Von Krogh G. et al., 1997).

Еще одной клинической разновидностью ВПЧ-инфекции является бовеноидный папулез, связанный с ВПЧ-16 и ВПЧ-55. Эта патология встречается, как правило, у молодых людей (около 30 лет) и характеризуется появлением папулезных элементов, которые могут быть как единичными, так и множественными, располагающимися на головке полового члена, в области вульвы, перианально. У женщин чаще отмечаются пигментированные папулы, у мужчин — лихеноидные и пигментированные (табл. 2). В ряде случаев бовеноидный папулез сопровождается образованием пятен с бархатистой поверхностью. В отличие от болезни Боуэна, бовеноидные папулы являются доброкачественными и способны регрессировать. Однако изредка они могут принимать злокачественную форму.

У больных с ВПЧ-инфекцией выявлены различной степени выраженности дисбиотические нарушения цервиковагинального микробиотического ценоза, которые проявлялись прежде всего в снижении лакто- и бифидобактерий и повышении частоты выделяемости условно-патогенных бактерий (Багирова М. Ш. и др., 1995).

Таблица 2

**Поражения преимущественно кожи различными типами ВПЧ (McConcl D. J., 1991; Syrjanen S., 2003; Bosch F. X. et al., 2002 с дополнениями; В. А. Исаков, 2004)**

Тип ВПЧ	Ассоциированные поражения
1	Вульгарные и плоские бородавки кистей рук, подошвенные бородавки
2	Вульгарные и плоские бородавки кистей рук, веррукозный стоматит
3	Плоские и юношеские бородавки
4	Вульгарные и плоские бородавки рук, подошвенные бородавки, веррукозный стоматит
7	Бородавки у работников мясной промышленности
10	Плоские бородавки, редко остроконечные кондиломы
14, 15, 27	Плоские бородавки
26, 28–29	Кожные бородавки
37	Кератоакантома
41	Кожные бородавки, злокачественные новообразования кожи
55	Бовеноидный папулез

Таблица 3

**Поражения преимущественно урогенитального тракта различными типами ВПЧ (McConcl D. J., 1991; Syrjanen S., 2003; Bosch F. X. et al., 2002, с дополнениями)**

Тип ВПЧ	Ассоциированные поражения
6	Остроконечные кондиломы, дисплазии эпителия шейки матки, вульвы, папилломатоз гортани (веррукозный ларингит)
11	Остроконечные кондиломы, дисплазия эпителия шейки матки, вульвы
16	Дисплазия эпителия шейки матки, влагилица, вульвы, полового члена, злокачественные новообразования половых органов, бовеноидный папулез, редко злокачественные новообразования полости рта

Тип ВПЧ	Ассоциированные поражения
18	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования половых органов
30	Злокачественные новообразования гортани, дисплазия эпителия шейки матки
31, 33	Дисплазия эпителия шейки матки, реже рак шейки матки
35, 58	Дисплазия эпителия шейки матки, реже злокачественные новообразования шейки матки
39–40	Дисплазия эпителия шейки матки, полового члена
42, 44, 45	Дисплазия эпителия шейки матки, остроконечные кондиломы
43	Дисплазия эпителия шейки матки
51–52	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования эпителия шейки матки
53	Обнаруживается в эпителиальных тканях органов уrogenитального тракта, не ассоциируется с какими-либо патологическими изменениями
54	Остроконечные кондиломы
56	Дисплазия эпителия шейки матки, злокачественные новообразования
57	Папулезные изменения полости рта, дисплазия эпителия шейки матки
59	Дисплазия эпителия вульвы
16 + 18 + 45	73,3% карцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 31	76,9% карцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 31 + 33	80,3% карцинома шейки матки
16 + 18 + 45	89,7% аденокарцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 59	92,7% аденокарцинома шейки матки
16 + 18 + 45 + 59 + 33	94,1% аденокарцинома шейки матки
61, 62, 68, 70, 73	Предрак и онкозаболевания УГТ

Таблица 4

### Клинико-гистологическая классификация папилломавирусной инфекции (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2000)

По основным клиническим проявлениям	По расположению	По течению
1. Кондиломы 1. Экзофитная форма — остроконечная кондилома 2. Эндофитная форма — плоские — инвертирующие — (инвертированные, интраэпителиальные) — атипические 3. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна 11. Бородавки (кожные папилломы) — простые (вульгарные) бородавки — подногтевые бородавки — подошвенные бородавки — мозаичные бородавки — юношеские бородавки — плоские бородавки — ародигитальные бородавки (филиформный апиломатоз) 111. Папилломатоз гортани — ювенильный папилломатоз гортани (веррукозный ларингит)	1. Кожные (HPV cutaneous) 11. Слизистые (HPV mucosal) — низкого онкогенного риска — высокого онкогенного риска	Манифестная форма Субклиническая форма Латентная форма

## Интраэпителиальные неоплазии

Официальная статистика регистрирует в мире ежегодно 10 млн случаев рака, причем 30% злокачественных опухолей являются вирусозависимыми, т. е. новообразования имеют повышенный или высокий риск развития в присутствии в организме вирусных инфекций. В структуре онкологической заболеваемости населения Санкт-Петербурга вирусозависимые опухоли составляют у мужчин около 40%, у женщин более 30%. В последние годы показана связь ВПЧ с дисплазией и плоскоклеточным раком шейки матки (Гайдуков С. Н. и др., 2004), а также раком кожи головы и шеи (Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М., 2005).

Помимо клинически очерченных проявлений ПВИ выделяют еще субклиническую и латентную формы инфекции, а также ВПЧ-ассоциированные заболевания (Handlley Y. et al., 1994). Они по своей сути рассматриваются как интраэпителиальные неоплазии различных степеней тяжести. Так, Bosch F. et al. (2002) показали, что более чем у половины женщин с аногенитальными папилломами имеются *цервикальные внутриэпителиальные неоплазии* (ЦВН I–III). В зарубежной литературе широко используется наименование *цервикальная интраэпителиальная неоплазия* (cervical intraepithelial neoplasia — CIN) различной степени тяжести. Все эти варианты патологии объединены под названием *внутриэпителиальные неоплазии* (ВН) или *плоскоклеточные интраэпителиальные поражения* (squamous intraepithelial lesions — SIL). Следует отметить, что ЦВН I (CINI) является синонимом более привычного российскому читателю термина «слабая дисплазия». ЦВН II (CIN II) соответствует «умеренной дисплазии». ЦВН III (CIN III) используется для обозначения как «тяжелой дисплазии», так и прединвазивной карциномы (табл. 5, 6). Помимо понятий о цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) в зарубежной литературе встречаются и термины «vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)», «penile intraepithelial neoplasia (PIN)» (Ludicke F. et al., 2001).

Инвертированные (или эндофитные) кондиломы во многих отношениях идентичны плоским кондиломам, однако они обладают способ-

ностью псевдоинвазивного проникновения в подлежащую строму или в отверстия желез. Эндофитные кондиломы обладают многими морфологическими признаками, напоминающими карциному *in situ*, с которой они могут быть связаны.

Цитологическим маркером ВПЧ-инфекции является обнаружение койлоцитов. Койлоциты — клетки плоского эпителия поверхностного или промежуточного слоев, имеющие выраженную зону просветления вокруг ядра, так называемое «перинуклеарное гало». Его происхождение связано с частичным некрозом цитоплазмы околоядерной зоны в результате цитопатического действия. По периферии некротических участков концентрируются цитоплазматические фибриллы, что приводит к резкому ограничению перинуклеарной зоны. Начальные проявления поражения ВПЧ характеризуются наличием единичных вакуолей в перинуклеарной зоне. Термин «койлоцитарная дисплазия» введен Stegner H. S. (1981). Некоторые авторы отмечают наличие так называемых «штампованных вакуолей» в койлоцитах, «баллонизацию цитоплазмы». Для ВПЧ-инфекции характерно обнаружение эпителиальных клеток с различной степенью ороговения и двухъядерных и многоядерных клеток. Кроме койлоцитарной атипии проявлением ВПЧ-инфекции является акантоз, пролиферация базальных клеток, метаплазия, гипер-, пара-, дискератоз поверхностных слоев эпителия, наличие митозов.

Все это разнообразие затрудняет клиническую классификацию данной патологии. В 1994 г. J. Handley и W. Dismure на основании собственного опыта и анализа литературных данных предложили классификацию клинических форм ВПЧ-инфекций и связанных с ней заболеваний (Handlley Y. et al., 1994). Она в определенной степени условна и схематична, но в общем позволяет представить целостную картину клинических проявлений этой патологии. В табл. 4 представлена классификация форм аногенитальной ПВИ. В ней указаны различные клинические формы, видимые невооруженным глазом или невидимые. Субклинические формы протекают бессимптомно, выявляются только при кольпоскопии или цитологическом, гистологическом исследовании.

ях. Латентные формы характеризуются отсутствием изменений, регистрируемых на цитологическом и гистологическом уровнях.

Существуют определенные трудности идентификации классической ВПЧ-инфекции, протекающей в виде доброкачественных поражений (плоские кондиломы, субклинические формы заболевания). Как правило, при поражениях, связанных только с ВПЧ, отмечается выраженный акантоз с менее характерным дискариозом, чем при дисплазии с сопутствующей инфекцией, когда выраженность койлоцитарной атипии при нарастании диспластических процессов уменьшается. В случае озлокачествления появляются следующие признаки: плеоморфизм, анаплазия клеточных элементов, появление незрелых эпителиоцитов с классическими признаками малигнизации (базофилией, увеличением ядра, содержанием атипичного хроматина). Обнаружены специфические морфологические изменения при бовеноидном папулезе: в этом случае отмечается гиперпаракератоз, гранулез, вакуолизация кератиноцитов в сочетании с акантозом, воспалительными инфильтратами в дерме. В эпидермисе наблюдаются признаки атипии, патологические митозы и кератиноциты с гиперхромными ядрами. В эпителиальных клетках и меланофагах сосочков дермы находится пигмент меланин.

Таблица 5

#### Формы проявления аногенитальной ВПЧ-инфекции (Handlley J., Dinsmore W., 1994)

Особенности течения	Формы проявления
Клинические формы	Бородавки (остроконечные кондиломы, плоские кондиломы, вульгарные бородавки)
	Симптоматические ВН (CIN, VIN, PIN) на ранних стадиях — койлоцитоз, дискератоз, при отсутствии дисплазии (плоские кондиломы)
Субклинические формы	Бессимптомные ВН (CIN, VIN, PIN) на ранних стадиях койлоцитоз, дискератоз при отсутствии дисплазии
Латентные формы	Отсутствие морфологических или гистологических изменений. Обнаружение ДНК папилломавирусов человека

Таблица 6

#### Ассоциированные с ВПЧ заболевания (Handlley J., Dinsmore W., 1994)

Формы заболевания	Стадия заболевания	Формы проявления
Субклиническая	Ранняя ВН I	Слабовыраженная дисплазия, может быть койлоцитоз, дискератоз
	Поздняя ВН II	Выраженная дисплазия, может быть койлоцитоз, дискератоз
	ВН III	Тяжелая дисплазия или карцинома in situ, может быть койлоцитоз, дискератоз
Клиническая	—	Микроинвазивная плоскоклеточная карцинома

Роль сочетанной папилломавирусной и герпетической инфекций в малигнизации эпителия шейки матки. Показано, что около 15% клинически здоровых женщин инфицированы ВПЧ, в связи с чем они относятся к группе риска. При серологическом обследовании женщин с раком шейки матки (РШМ) 2–3-й стадии выявлена выраженная корреляция между клиническим диагнозом и наличием антител к ВПЧ и ВПГ-1, однако не обнаружено связи между развитием опухоли и носительством ВПГ-1. Это подтверждает мнение о том, что носительство ВПЧ не является достаточным условием для малигнизации. Важную роль в развитии опухолевых процессов, как сопутствующего фактора, отводят вирусам герпеса. При изучении влияния генома ВПГ-1 на репликацию ВПЧ-18 клеточные линии HeLa и A431, несущие геном вируса ВПЧ-18, инфицировали вирусом ВПГ-1. В дальнейшем определялась активная стимуляция размножения вируса ВПЧ-18. Причем ВПГ-1 не только стимулировал репликацию ВПЧ, но и способствовал интеграции его генома в геном клетки-хозяина, что является важным условием опухолевой трансформации (Hara Y. et al., 1997). Следует отметить возможную роль ВПГ-2 (в ассоциации с папилломавирусами, ЦМВ, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности РШМ и рака предстательной железы. Считают, что в

этом случае ВПГ-2 может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Сделан вывод, что ключевую роль в индукции опухолевого процесса играют ВПЧ-16, ВПЧ-18 и ВПГ-2 в сочетании с дополнительными факторами, природа которых остается неясной и требует уточнения (Дмитриев Г. А., Биткина О. А., 2006; Киселев В. И. и др., 2000).

## Диагностика ВПЧ-инфекции

В клинически очерченных случаях диагноз можно установить на основании анамнестических данных и типичной клинической картины. Однако необходимо иметь в виду, что в подавляющем большинстве случаев манифестные формы ВПЧ-инфекции сочетаются с другими заболеваниями, передаваемыми половым путем. Больные нуждаются в комплексном обследовании для выявления возбудителей сопутствующих заболеваний. Осмотр необходимо проводить при хорошем освещении, с лупой, удобной для выявления мелких элементов.

Для лабораторной диагностики ВПЧ-инфекции используют разные методы: цитологические, гистологическое исследование биоптата, определение антител к ВПЧ, ДНК-диагностика. Однако все они имеют существенные недостатки. Проблема установления диагноза усугубляется субклиническим течением заболевания, длительным инкубационным периодом и другими факторами.

В 1992 году для обнаружения изменений тканей, обусловленных ВПЧ, была предложена проба с 5% раствором уксусной кислоты (Wikstrom A. et al., 1992). По мнению авторов, после обработки 5% раствором уксусной кислоты очаги поражения ВПЧ становятся на несколько минут серовато-белыми. Однако попытки его клинического применения показали низкую специфичность метода. Проба оказалась положительной при неспецифических кольпитах, вульвитах, баланопоститах, генитальном герпесе, микротравмах, экземе и т. д. Тем не менее, в Европейском руководстве по аногенитальным бородавкам содержатся рекомендации по ее использованию для скрининга (Ван Крог Д. и др., 2002). Этот метод может быть полезен при определении участка для прицельной биопсии и уточнения границ поражения при хирургическом лечении, а также при колоноскопическом и кольпоскопическом исследованиях.

Цитологические и гистологические изменения при ВПЧ-инфекции впервые описаны в 1976 году Мейсельсоном. Изучение препаратов, окрашенных по Папаниколау или методом Романовского-Гимза, при ВПЧ-инфекции обнаруживает патогномичный признак: койлоцитоз

(просветление вокруг ядра, наличие мультиформных ядер, паракератоз, дискератоз). Однако появляются сообщения о нетипичной картине мазков из цервикального канала у женщин с ВПЧ-инфекцией, получающих гормональную заместительную терапию в климактерическом периоде (Menezes G. A., 2001). Невероятно трудно, а иногда и невозможно проводить цитологический анализ на фоне сопутствующей инфекционной патологии. Таким образом, цитологическое исследование является недорогим и сравнительно простым методом диагностики, но недостаточно точным и специфичным.

Решающее значение имеют другие диагностические подходы, в частности гистологический метод. Последний позволяет не только выявить койлоцитарную реакцию, но и оценить степень и характер поражения различных слоев эпителия, уточнить форму заболевания. Морфологическая диагностика становится более специфичной и информативной при использовании иммунохимического метода исследования, при котором возможно обнаружение антигенов ВПЧ в тканях.

Серологический метод диагностики ВПЧ-инфекции непопулярен, так как существует огромное число серотипов вирусов, вследствие антигенного родства которых нередко отмечают т. н. перекрестные реакции. Кроме того, до последнего времени не удавалось получить надежные диагностические препараты. В последние годы удалось создать вирусоподобные частицы, так называемые *virus-like particles* (VLP), обладающие высокой специфичностью и реактивностью в иммунологических реакциях.

Описаны характерные для ВПЧ-инфекции признаки, выявляющиеся при кольпоскопии. У больных с папилломавирусной патологией в ходе этого исследования выявляются множественные красные пятна, как йод-положительные, так и йод-отрицательные. Характерна картина точечного кольпита с толстыми точками или рисунком в виде полей, петель, колец, на которые не действует уксусная кислота, обнаруживаются йод-негативные участки с дискератозом. Для плоских интраэпителиальных кондилом характерны участки неправильной формы, имеющие белесоватый цвет, расположенные в зоне трансформации.

*Молекулярные методы диагностики ВПЧ.* С помощью чувствительного метода ПЦР возможно выявление и типирование ВПЧ. Метод может быть использован для анализа различных образцов: мазков, соскобов, смывов, биоптатов и тканей, заключенных в парафин. Пробы можно получить неинвазивным путем. В качестве материала для исследования используются: отделяемое или смывы со слизистых ротовой полости, ануса, гениталий и даже из эпидермиса. Наборы ВПЧ-праймеров гибридизируются с высококонсервативными генами L1, которые кодируют капсидный белок. Для детекции продуктов амплификации используют набор длинных (400 п. н.) зондов, позволяющих определить тип вируса. Другой набор ВПЧ-праймеров гибридизуется с ранними генами E6, которые сохраняются и после того, как вирусная ДНК попадает в клетку. ПЦР продукты сначала анализируются с помощью гель-электрофореза в присутствии бромистого этидия. Типирование вирусной ДНК осуществляют при помощи дот-блот-гибридизации. Для идентификации разных типов ВПЧ используют типоспецифические олигонуклеотидные зонды. Этим методом можно выявить даже 10 копий ВПЧ.

Реакция транскрипционной амплификации NASBA-Real-time имеет преимущества для практики, так как позволяет определять клинически значимую концентрацию вируса в ткани, что помогает врачу выбрать нужную тактику в данной ситуации (Тапильская Н. Н. и др., 2006).

Система двойной генной ловушки — используются РНК-пробы, комплементарные к полной геномной последовательности 13 канцерогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и 5 типов ВПЧ низкого риска (6, 11, 42, 43, 44).

Наиболее информативным, высокочувствительным (98,1%) и специфичным (85–90%) методом в настоящее время является выявление ДНК в окрашенных препаратах *in situ* с цитологическим контролем. Перспективной является мультипраймерная модификация ЦПР, позволяющая выявить из одной пробы несколько типов ВПЧ (Bosch F. et al., 2002). В заключение раздела по диагностике ВПЧ-инфекции можно предложить порядок обследования при обнаружении атипичных клеток.

Вариант 1. Атипичные клетки → ДНК исследование на ВПЧ → (+) → кольпоскопия → (+) лечение. Если кольпоскопия (-), в течение 2 лет цитологическое исследование 1 раз в 6 месяцев.

Вариант 2. Атипичные клетки → ДНК исследование на ВПЧ → (-) → повторить цитологическое исследование через 3–6 месяцев → (-) → обычный осмотр.

Если в материале, взятом из эндоцервикса, обнаруживается присутствие ВПЧ, это служит строгим предсказательным признаком клеточной дисплазии и возможности опухолевой трансформации. Высокий уровень содержания ВПЧ связан с тяжестью заболевания.

## Принципы комплексного лечения ВПЧ-инфекции

При папилломавирусной инфекции, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса, развиваются иммунодефицитные состояния (ИДС), обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы, поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать кроме противовирусных (системно и местно) и иммунокорректирующие препараты, а также патогенетические средства (системная энзимотерапия, антиоксиданты, про- и пребиотики), которые облегчают состояние пациента и способствуют более действенному применению используемых лекарств. При сочетании ПВИ с другими возбудителями проводится комплексное лечение с использованием этиотропных препаратов в отношении конкретных возбудителей в стандартных дозировках. Показано, что современное лечение не позволяет избежать рецидивирования ПВИ в 20–30% случаев (Беляковский В. Н., 2003; Ван Крог Д. и др., 2002).

В последнее время стали известны особенности иммунного ответа организма человека в случае инфицирования вирусами папилломы. Известно, что вирусами папилломы не инфицируются антиген-презентирующие клетки (АПК), избегая тем самым прямого пути активации иммунитета. Ранние вирусные белки ВПЧ локализуются в основном в ядре инфицированных клеток, и у больных с ВПЧ-индуцированной дисплазией регистрируется очень слабый иммунный ответ на эти белки. В то же время ранние белки ВПЧ синтезируются активно и индуцируют процессы малигнизации инфицированных клеток. Поздние гены ВПЧ содержат кодоны, которые очень редко используются млекопитающими. За счет этого синтез капсидных белков ВПЧ протекает медленно и в малых количествах, тормозя развитие противовирусного иммунитета. Таким образом, в процессе эволюции сложился механизм, при котором вирусная инфекция на молекулярном уровне защищает

ся от системного воздействия иммунитета хозяина (Schwartz S., 2000). У больных ПВИ отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), количества клеток Лангерганса и иммунного ответа цервикальных лимфоцитов. Снижена функциональная активность натуральных киллеров (NK), уровень основных сывороточных иммуноглобулинов. Содержание ЦИК в периферической крови увеличено, что коррелировало с распространенностью и тяжестью процесса. Дисбаланс иммунной системы обосновывает использование в комплексной терапии ПВИ иммунокорректирующих препаратов. Предполагается, что чувствительность ВПЧ к отдельным химиопрепаратам обусловлена прежде всего генетически запрограммированными особенностями иммунного ответа при этой патологии. Длительное использование для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний препаратов ИФН- $\alpha$ 2 более чем у 50% пролеченных пациентов не приводит к клиническому улучшению в связи с резистентностью инфицированных клеток к ИФН. Оказалось, что это явление напрямую связано с уровнем синтеза онкобелка E7, который нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФН- $\alpha$ 2 за счет избирательного блокирования большинства генов, индуцируемых интерфероном, существенно снижая эффективность интерферонотерапии (Nees M. и соавт., 2001). Установлена также способность белка E7 внутриклеточно инактивировать фактор регуляции активности интерферона (IRF), являющегося фактором транскрипции и активирующегося в клетках под воздействием на них ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , и, в свою очередь, включает транскрипцию генов, кодирующих синтез противовирусных белков. Онкобелок E7 является мощным иммуносупрессором, значительно снижающим эффективность иммунокорректирующей терапии. Иными словами, причиной неудач терапии ВПЧ-инфекции препаратами интерферона является определяемая онкобелком E7 устойчивость зараженных клеток в процессе лечения, из чего следуют важные выводы для клинической практики (Киселев В. И., 2004):

- местная интерферонотерапия остается важным методом лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний;

- измерение содержания белка E7 ВПЧ является необходимым условием для назначения терапии и прогнозирования ее эффективности;
- в случае высокого содержания E7 необходимы мероприятия по его снижению, что сделает опухолевые клетки более восприимчивыми к интерферону.

Таким образом, лечение ПВИ остается довольно трудной задачей, несмотря на значительный арсенал средств и методов терапии. Поскольку полного излечения к настоящему времени достичь невозможно, считают, что целью проводимых лечебных манипуляций должна быть не элиминация возбудителя, а перевод инфекции в стадию устойчивой ремиссии (клинического выздоровления). В связи с этим предлагается следующая тактика ведения пациентов с ВПЧ-инфекцией (Беляковский В. Н., 2003):

- 1) разрушение папилломатозных очагов;
- 2) стимуляция противовирусного иммунитета, т. е. коррекция общего и местного иммунитета;
- 3) сочетание этих подходов, устранение факторов, способствующих рецидивам болезни. Важно помнить, что методы лечения, направленные на удаление поверхностного слоя эпидермиса без санации клеток базального слоя, неэффективны и сопровождаются рецидивом заболевания. Возможность реактивации инфекции диктует необходимость применения комбинированных методов лечения: деструкции видимых проявлений и использование (системно и местно) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью (табл. 7, 8).

При остроконечных кондиломах проводится лечение обоих половых партнеров. Рекомендуется воздерживаться от половых контактов в период приема лекарств и барьерная контрацепция в течение 6 месяцев после завершения терапии. В целом тактику лечения определяет (Баткаев Э. А. и др., 2001):

- исходное состояние иммунитета,
- наличие сопутствующей соматической патологии,
- характер урогенитальной инфекции,
- локализация патологического процесса,



- характер патологического процесса шейки матки (наличие и степень тяжести дисплазии или ее отсутствие),
- предшествующая противовирусная терапия.

Как уже отмечалось выше, в основе местного лечения лежит удаление кондиллом и измененных участков эпителия. Для решения указанной задачи разработано несколько подходов (табл. 7).

Таблица 7

### Местные методы терапии остроконечных кандилом

Деструктивные методы		Цитотоксические препараты
Физические	Хирургическое иссечение	Подofilлин
	Электрохирургические методы	Подofilлотоксин
	Криотерапия	5-фторурацил
	Лазеротерапия	
Химические	Азотная кислота	
	Трихлоруксусная кислота	
	Солкодерм (уксусная + щавелевая + молочная + азотная кислоты + ионы металлов)	
	Ферезол	

Таблица 8

### Принципы терапии кандилом

Методы терапии	Средства для лечения
Противовирусные препараты	Мазь бонафтона 0,5–1–2% и риодоксола — 0,25 и 0,5%. Наносить 5–6 раз в день, 2–3 нед. Мазь 2% бонафтона + 0,5% риодоксола Бонафтон внутрь по 0,2 г 3 р. в день, 10 дней. 3% мазь оксолиновая, 2–3 нед. Индинол, по 2 капсулы 2 раза в день натощак, за 10 минут до еды в течение 3 месяцев
Цитотоксические препараты, местно	Подofilлин в виде 10–25% раствора, 1–2 р. в нед., 5 недель. Подofilлотоксин (кондиллин) 2 раза в сутки в течение 3 дней с 4-дневным перерывом, повторять до 4 раз. 20% мазь подofilлотоксина. 5-фторурацил в виде 5% крема 1 раз на ночь 7 дней, или 1 раз в неделю в течение 10 недель

Методы терапии	Средства для лечения
Деструктивные методы	Физические (криодеструкция, лазеротерапия, диатермокоагуляция). Химические (80–90% трихлоруксусная кислота, ферезол — 1 раз в нед., солкодерм — излечение 80–90%)
Хирургические методы	В т. ч. и электрохирургическое иссечение
Иммунологические методы	α-, β-, γ-интерфероны, индукторы ИНФ, рекомбинантные интерлейкины (ИЛ-2, ронколейкин). Изопринозин (табл. 0,5) по 1,0 г 3 р./день, 2–4 нед. как основное лечение. Либо лазеротерапия+изопринозин по 2 табл. 5 дней, 3 курса с интервалом 1 мес. Ликопид табл. по 10 мг/день, 6 дней. 3 курса с интервалом в 2 нед. Галавит в/м, 1-й д. — 200 мг, 2-й день — 100 мг, с 111 дня — по 100 мг через день, № 10–15. 12,5% циклоферон в/м по 2 мл (250 мг) по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й дни лечения. Местно аппликации 5% линимента циклоферона, либо гидрогель алломедина 3–4 раза в день. Изопринозином по 2 таблетки (1000 мг) 3 р/д в течение 14–28 дней в сочетании с в/м введением циклоферона по 4 мл (500 мг) № 10 по основной схеме
Комбинированные методы	Сочетание различных методов лечения

Из физических методов лечения аногенитальных бородавок наиболее часто применяется *лазеротерапия*, особенно в детской гинекологии и у беременных женщин. Используются углекислотные и неодимовые лазеры. Следует отметить, что углекислый лазер меньше повреждает окружающие ткани, а неодимовый обладает более выраженным гомеостатическим эффектом. При необходимости можно провести обезболивание нанесением крема EMLA (ASTRA) за 10–15 минут (слизистые оболочки) или 30–40 минут (кожа) до процедуры. Если после первого сеанса лазерной терапии отмечаются остаточные явления, то рекомендуется через три недели повторить курс, после которого наблюдается полная деструкция остроконечных кандилом. Лазеротерапию у беременных женщин следует проводить не позже 35 недель беременности, тогда роды у них проходят без осложнений, связанных с ВПЧ-инфек-

цией. Многие авторы считают, что лазерная терапия является основным методом лечения остроконечных кондилом у беременных женщин (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2000).

*Криотерапия* с применением жидкого азота, оксида азота и диоксида углерода в большинстве случаев является безопасным и эффективным методом лечения бородавок. Криотерапия может применяться в виде одной процедуры длительностью от 10 до 120 секунд или двух отдельных циклов (от 10 до 90 секунд). Через 3 дня на участках, подвергающихся обработке могут наблюдаться пузырьки, покраснения и изъязвления, заживающие через 1–2 недели.

*Хирургический метод* наиболее приемлем при лечении больных с большой площадью и большим количеством папилломатозных элементов. Отрицательным моментом является необходимость обезболивания и возможность возникновения послеоперационного рубца, поэтому бородавки, располагающиеся вокруг ануса и уретры, необходимо удалять постепенно.

Из препаратов, которые можно отнести к группе химических средств, обладающих местным прижигающим действием, следует выделить *солкодерм*. По своей сути это кератолитическое средство, применяемое в виде раствора, активной составляющей которого являются продукты взаимодействия органических кислот и ионов металлов с азотной кислотой. Раствор содержит нитраты в количестве 0,02 мг/мл. Солкодерм оказывает ограниченное местное действие на патологически измененные ткани, на которые он наносится. Препарат проникает в обработанную ткань и вызывает изменение ее окраски, отражающее прижизненную фиксацию обработанной области. В последующем происходит мумификация патологической ткани, по мере усиления которой струп темнеет и через несколько дней самостоятельно отпадает. Заживление происходит быстро.

В терапии используют также *трихлоруксусную кислоту* в концентрации 80–90%, которая является слабым деструктивным химическим препаратом, вызывающим локальный коагуляционный некроз. Препарат наиболее эффективен при небольших остроконечных или вульгарных

папилломах, эффективность снижается при больших или ороговевших поражениях. Спустя 1–2 недели можно проводить повторные обработки. Трихлоруксусная кислота обладает сильным разъедающим действием, и избыточное ее нанесение может вызвать сильные болевые ощущения и образование изъязвлений, а впоследствии и рубцов, поэтому для нейтрализации избытка препарата или при случайном его попадании на здоровую кожу необходимо использование раствора бикарбоната натрия. При правильном применении трихлоруксусной кислоты образуются неглубокие эрозии, не оставляющие рубцов.

Из препаратов цитостатического действия для местного воздействия на папилломатозные элементы до настоящего времени широко используется *подофиллин*. Впервые для лечения бородавок аногенитальной области его применил Kaplan J. W. (1942). Лекарство ингибирует митозы, а в высоких концентрациях подавляет транспорт нуклеозидов, в результате чего происходит ингибирование синтеза ДНК и размножения клеток. Препарат применяется при лечении некератизированных бородавок препуциальной области головки полового члена, венечной борозды, вульвы. Используется в виде 10–25% раствора в сочетании с настойкой бензоина. Максимальная продолжительность лечения 5 недель. Возможно развитие побочных реакций, в частности контактного дерматита, отмечающегося в 10–15% случаев. Однако далеко не все авторы приветствуют использование подофиллина, особенно его самостоятельное применение. Так, Peterson С. и соавт. (1995) отмечают, что примерно 10% сухого вещества 20%-го раствора препарата составляют 2 мутагенных флавоноида: кверцетин и кофферол, поэтому авторы рекомендуют использовать лишь высокоочищенный подофиллотоксин, причем самостоятельное его применение больными возможно лишь после тщательного инструктажа.

*Подофиллотоксин* (кондилилин) — наиболее активная в клиническом аспекте фракция в составе подофиллина. Его несомненное достоинство — возможность самостоятельного применения больными. Препарат используется только для лечения остроконечных кондилом. Обычно его наносят хлопковым или пластиковым тампоном на папил-

ломатозные элементы 2 раза в сутки в течение 3 дней с 4-дневным перерывом. Этот цикл терапии при необходимости можно повторять до 4 раз. Общая зона обработки не должна превышать 10 см<sup>2</sup>, а общий объем использованного лекарственного средства не должен превышать 0,5 мл в день. Однако, несмотря на более высокую очистку подофиллотоксина по сравнению с его предшественником подофиллином, как подчеркивает Bonner W. с соавт. (1994), у 57% пациентов возможно развитие местных воспалительных реакций, у 48% — эритема и чувство жжения, у 47% — болезненность, у 39% — мокнутия и эрозии. К недостаткам подофиллотоксина можно также отнести его высокую стоимость и умеренную эффективность.

В последние годы для лечения ВПЧ-инфекции предпринимались попытки использования различных лекарственных средств из онкологической практики. К этой группе препаратов относится *5-фторурацил*, который является антагонистом пиримидина и обладает способностью нарушать синтез вирусной ДНК. В виде 5% крема препарат наиболее эффективен при лечении папилломатозных элементов на сводах влагалища и дистальной части уретры. При лечении интравагинальных бородавок лекарство назначается 1 раз на ночь в течение недели или 1 раз в неделю в течение 10 недель. Подобная схема терапии позволяет добиться регресса папилломатозных элементов в 85–90% случаев. Однако при этом могут возникать мокнущие эрозии на слизистой влагалища вплоть до развития контактного дерматита.

При лечении бородавок дистальной части уретры препарат используется сразу же после мочеиспускания, на ночь в течение 3–8 дней. Однако, несмотря на довольно высокую клиническую эффективность, в этом случае у мужчин отмечается множество побочных эффектов вплоть до развития стеноза и стриктуры уретры. Эффективность лечения кондилом составляет 50–94%, уровень рецидивирования в течение 3 месяцев после лечения не менее 25%.

*Индинол* (индол-3-карбинол) — противоопухолевое и противовирусное природное средство, эффективное в отношении гормонозависимых заболеваний и эпителиальных опухолей органов женской половой

системы, а также ВПЧ-инфекции. Препарат препятствует образованию 16- $\alpha$ -гидроксистерона, блокирует синтез онкобелка E7, подавляет рост эстроген-зависимых опухолей. Выпускается в капсулах по 100 мг вещества. Назначается по 2 капсулы 2 раза в день натощак, за 10 минут до еды в течение 3 месяцев. Возможен сочетанный прием индинола с другими препаратами (Димтриев Г. А., Биткина О. А., 2006; Киселев В. И., 2004).

## Иммунотерапия папилломавирусной инфекции

К настоящему моменту накоплен значительный опыт использования  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов (ИФН) в лечении ПВИ. В большинстве исследований отмечается их невысокая активность при местном применении. Известны различные схемы и методы введения интерфероновых препаратов. Используют внутриочаговое введение ИФН- $\alpha$ , если плоские генитальные бородавки плохо поддаются терапии другими средствами. Назначение таким больным ИФН- $\alpha$  в дозе 1 млн МЕ приводило к клиническому излечению в 78% случаев (Гомберг М. А., 1997, 1998). В методических материалах ЦНИКВИ МЗ РФ (2003) как для внутриочагового, так и для системного применения рекомендованы большие дозы ИФН. Предлагается использовать по 1,5–3,0 млн МЕ ИФН 3 раза в неделю в течение 4 недель.

*Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2а* назначают 1–3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 1–2 месяцев или, у мужчин с перианальными остроконечными кондиломами, по 3 млн МЕ в день в течение 14 дней и затем 3 раза в неделю в течение 1 месяца. *Рекомбинантный ИФН- $\alpha$ 2b* вводят в основание кондилом 3 раза в неделю (через день) в течение 3 недель. Одновременно проводят лечение не более 5 участков поражения. Суммарная еженедельная доза ИФН не должна превышать 15 млн МЕ. При отсутствии эффекта после первого курса можно провести повторный курс (Гаращенко Т. И. и др., 1993). *ИФН- $\beta$*  (человеческий фибробластный ИФН- $\beta$ ) вводят в зону поражения или прилегающую область в дозе 3 млн МЕ в течение 5 дней в неделю на протяжении 1–3 недель.

Во время беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, имеют тенденцию к пролиферации и становятся рыхлыми. Лечение беременных желательно проводить на ранних сроках, соблюдая особую осторожность. Рекомендуется применять только физические деструктивные методы (криотерапию и  $\text{CO}_2$ -лазер). Цитотоксические препараты — подофиллин, подофиллотоксин и 5-фторурацил противопока-

заны для лечения беременных. Аналогичные подходы должны соблюдаться при выборе метода лечения ВПЧ-инфекции у детей.

Обследовано 124 женщины в III триместре беременности с разными субклиническими и клиническими формами ВПЧ-инфекции (Тапильская Н. Н. и др., 2006). Диагноз ставился клинически, изучение соскоба с шейки матки методом ПЦР и реакции транскрипционной амплификации NASBA-Real-time (определение клинически значимой концентрации вируса в ткани). Методом ПЦР ВПЧ выявлен у 87 (67,7%), а уточняющим методом NASBA-Real-time результаты диагностированы как клинически значимые у 41 (32,3%) беременной. Обследованы все новорожденные сразу и на 5-й день после рождения, определена цитотоксическая активность НК-клеток методом проточной цитофлюориметрии. Выявлены ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 45, 56, 58, 66. Шесть из 41 (14,6%) новорожденного были инфицированы ВПЧ (6, 11, 16, 45 и 59 типы). У беременных с клинически манифестной формой ВПЧ-инфекции функциональная активность НК-клеток была достоверно сниженной.

Инфицированные беременные женщины основной группы получали препарат интерферона в виде ректальных свечей *виферон-2* (500 тыс. МЕ интерферона- $\alpha$ -2b в комплексе с мембраностабилизирующими и антиоксидантными препаратами — 2,5 мг токоферола ацетата и 22 мг аскорбиновой кислоты) по 1 свече 2 раза в день 10 дней, а далее по 1 свече 2 раза в день 2 раза в неделю до родоразрешения. Виферон единственный препарат из класса рекомбинантных интерферонов, разрешенных для лечения беременных женщин. Указанную терапию вифероном-2 в течение 4 недель в сочетании с интравагинальным применением противовирусного препарата *эпиген* (синергический эффект) получили 49 беременных женщин с ВПЧ-инфекцией. В контрольной группе использовали только *эпиген*. Среди новорожденных основной группы инфицированных вирусом не было, в контрольной группе у 4 из 27 (14,8%) новорожденных обнаружен ВПЧ 6, 11, 33 и 59 типов. После курса лечения вифероном-2 восстановилась функциональная активность НК-клеток у беременных женщин.

*Комбинированное, двухэтапное лечение* папилломавирусной инфекции, когда на 1-м этапе тем или иным способом в зависимости от выраженности и распространенности инфекционного процесса проводится разрушение папилломатозных очагов, а на 2-м этапе с целью минимизации риска рецидивирования инфекции используются иммунотропные средства, представляется наиболее перспективным. Показано, что назначение ИФН- $\alpha$  даже 1 раз в неделю в течение 8 недель после лазерного удаления остроконечных кондилом снижает частоту рецидивов с 24 до 7% (Klutke J. J. с соавт., 1995). Комплексное лечение распространенных кондилом электрокоагуляцией с последующим внутриочаговым и системным применением  $\alpha$ -ИФН (1–2 раза в неделю) и лейкоинферона по 10 000 МЕ внутримышечно, через день на курс 10–15 инъекций, значительно повышает эффективность терапии и снижает процент рецидивов (Дубинский В. В. с соавт., 1996). Снизить частоту рецидивирования ВПЧ-инфекции позволяет также назначение отечественного иммуномодулирующего препарата *галавит* после предварительного удаления папилломатозных элементов. Так, внутримышечное назначение этого препарата по следующей схеме: 200 мг — первый день, 100 мг — второй день, а с третьего дня по 100 мг через 48 часов, всего от 10 до 15 инъекций, в сочетании с местным назначением 1% мази галавит у 50% больных с изначально рецидивирующим течением заболевания позволяет снизить частоту рецидивирования до 12% (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2003).

Хороший эффект получен при комбинированном лечении кондилом уrogenитального тракта с использованием *криодеструкции*, затем местно наружную лекарственную форму на косметической эмульсионной основе, содержащей *рекомбинантный ИФН- $\gamma$*  для стимуляции местного клеточного иммунитета и снижения процессов пролиферации в очагах поражения (Богатырев И. И. и др., 1996). Несмотря на низкую эффективность интерферонотерапии считают, что местное и системное использование интерферонов повышает восприимчивость (чувствительность) опухолевых клеток к интерферону.

Отдельные авторы рекомендуют локальное удаление очагов папилломавирусной инфекции производить не ранее чем через 2–3 недели

после окончания системной противовирусной терапии, поскольку возможно полное исчезновение кондилом или их значительное уменьшение в количестве и размерах только на фоне правильно подобранной системной терапии (Дубенский В. В., 1996; Семенов А. В., 2005).

*Ликопид* (глюкозаминилмурамил дипептид) — иммуномодулятор, производство ЗАО «ПЕПТЕК» (Москва). Применение ликопида вызывает значительное повышение эффективности антибактериальных, противогрибковых и противовирусных средств, снижает их курсовые дозы. Ускоряет выздоровление, повышает резистентность организма. Таблетки по 1 и 10 мг назначают при формах, не требующих хирургического лечения: 10 мг, по 1 т. 1 раз в сутки внутрь — 3 курса по 7 дней с перерывом 14 дней. При тяжелых формах (с 8-го дня после операции) 10 мг, по 1 т. 1 раз в сутки внутрь — 10 дней. Хорошие результаты были получены Пинегиным Б. Б. с соавт. при лечении умеренно выраженной ВПЧ-инфекции шейки матки (площадь поражения до 25–30%, легкий койлоцитоз) ликопидом в качестве моноиммунотерапии. Больные получали препарат тремя циклами по 10 мг в день в течение 6 дней с 14-дневными интервалами.

*Изопринозин* (активное вещество инозиплекс, производство «Биогал», Венгрия) — обладает противовирусным (изопринозин проявляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения) и иммуномодулирующим действием. Таблетки по 500 мг с целью получения противовирусного эффекта назначаются в максимальных дозах (50–100 мг/кг) в течение 14–18 дней, иммуномодулирующее действие проявляется при дозах 20–50 мг/кг массы тела. При вирусной инфекции, для иммуносупрессированных взрослых больных — 50 мг/кг массы тела в день, для детей — 100 мг/кг массы тела в день (для взрослых — в 3–5 приемов, для детей — в 4 приема в день), как правило в течение 5–8 дней, в тяжелых случаях — до 15 дней, в исключительных случаях возможно продление курса.

При остроконечных кондиломах по 2 т. изопринозина 3 раза в день в течение 14–28 дней в качестве монотерапии. При комбинирован-

ном лечении с лазерной терапией CO<sub>2</sub> либо солкодермом — по 2 т. 3 раза в день в течение 5 дней, проводят 3 курса с интервалом 1 месяц. Комбинированное лечение кондиломы цервикса и вульвовагины у 64 больных изопринозином с лазерной терапией после первого курса сопровождалось выздоровлением 93%, в контрольной группе в 68% случаев. Терапия свыше 14 дней предполагает контроль содержания мочевой кислоты и трансаминаз в сыворотке крови. Возможно использование изопринозина в сочетании с ИФН. В случае вульгарных бородавок рекомендуется по 500 мг изопринозина 3 раза в день в течение 10 дней, повторные курсы проводят с интервалом в 1 месяц (Димтриев Г. А., Биткина О. А., 2006).

*Галавит* (активный компонент — производное фталгидразида) — новый иммуномодулирующий и противовоспалительный препарат, ампулы по 0,1 г. После обработки папиллом вводят внутримышечно по следующей схеме: 200 мг — первый день, 100 мг — второй день, а с третьего дня по 100 мг через 48 часов; курс 10–15 инъекций в сочетании с местным назначением 1% мази галавит у 50% больных с изначально рецидивирующим течением заболевания позволяет снизить частоту рецидивирования до 12% (Ермоленко Д. К., Исаков В. А., 2003).

*Аллокин-альфа* — отечественный противовирусный препарат нового типа. Действующим веществом препарата является цитокиноподобный пептид аллоферон. Аллокин-альфа относится к иммуностимулирующим лекарственным препаратам. Его действие направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Аллокин-альфа усиливает продукцию интерферона- $\gamma$  (ИНФ) НК-клетками в ответ на стимуляцию ИЛ-12 (Ершов Ф. И. и др., 2003). В отличие от известных индукторов ИФН, аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИНФ- $\alpha$  лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген. Это дает возможность сфокусировать эффект препарата в месте размножения вируса и избежать избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции.

Больным назначают 3–5 подкожных инъекций аллокина-альфа в дозе 1 мг с интервалом в один день. С интервалом 1 месяц возможно еще 2 курса препарата. Перспективно сочетанное использование аллокина-альфа с ИФН (свечи виферон-3), 5% линиментом циклоферона.

*Алломедин* (ООО Аллофарм) — гидрогель для наружного применения, предназначенный для лечения и профилактики заболеваний кожи, вызываемых вирусами простого герпеса и папилломы человека, а также для ускорения регенерации поврежденных участков кожи. Основным действующим компонентом алломедина является синтетический пептид аллоферон-3. Аллофероны — новая группа иммуностимулирующих противовирусных препаратов природного происхождения, обладающих антипролиферативной активностью. Действие аллоферонов направлено на усиление распознавания вирусов и инфицированных ими клеток естественными киллерами, нейтрофилами и другими эффекторами естественного иммунитета. Аллоферон-3 представляет новое поколение аллоферонов, созданное с использованием методов протеомики на базе аллоферона-1 (аллокин-альфа). 8 больных женщин с ВПЧ-инфекцией шейки матки (16 и 18 тип) получали аппликации алломедина в виде монотерапии 1 раз в день в течение 3 дней, а 50 пациенткам дополнительно с алломедином еще назначались подкожно 3 инъекции аллокина-альфа ежедневно. После лечения вирус не определялся в 94–100% случаев, клиническая эффективность отмечена у 95% пролеченных больных (Черныш С. И. и др., 2005).

В настоящее время за рубежом для лечения аногенитальных папиллом рекомендуют использовать новый иммуномодулятор *имиквимод* (и *резиквимод* — более сильный аналог имиквимода), стимулирующий выработку прежде всего  $\alpha$ -интерферонов. Препарат применяется в виде 5% крема, который наносится на очаги поражения 3 раза в неделю, что приводит к исчезновению кондилом и заживлению без образования рубцов (Tyuring S. et al., 1997). После завершения успешного лечения у пациентов имеется тенденция становиться устойчивыми к появлению бородавок, что предполагает формирование иммунной памяти (Miller R. L. с соавт., 2002).

*Вакцины.* Ведется работа по созданию вакцин для профилактики и лечения ПВИ у человека. Считают, что вирусоподобные частицы могут защищать от первичного инфицирования, однако маловероятна их протективная роль при хронических папилломатозах. Предполагается вакцинация девочек до начала половой жизни. Наиболее перспективными мишенями для конструирования терапевтических вакцин являются онкобелки Е6 и Е7, поскольку они экспрессируются в тканях рака шейки матки и развитие опухоли обусловлено их присутствием. Ученые работают над созданием белковых вакцин Е6 и Е7, поскольку продемонстрирован цитотоксический иммунитет, индуцируемый рекомбинантным белком Е7 ВПЧ-16. Эта вакцина эффективна в отношении ВПЧ-18, а также ВПЧ-6 и ВПЧ-11, с которыми связывают развитие остроконечных кондилом (Шахова Н. М. и др., 2006).

Индукция иммунитета может быть достигнута использованием для вакцинации очищенной ДНК. Поэтому при конструировании ДНК вакцин используются вирусы осповакцины, аденовирусы, ВПП. Технологическое производство таких вакцин легче, чем выделение белков. Препарат ДНК вакцины может содержать несколько рекомбинантных плазмид, кодирующих необходимый набор полипептидов, обеспечивающих иммунную реакцию.

Таким образом, ни один из методов лечения ВПЧ-инфекции не является безупречным, так как при использовании любого из них возможно рецидивирование инфекционного процесса. По-видимому, в ряде случаев (профилактика рака шейки матки) более эффективной может быть вакцинация, однако придется найти ответы на многие вопросы, прежде чем новые технологии будут внедрены в клиническую практику (Villa L. L., 2003).

## Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции

Среди многочисленных цитокинов, обладающих регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам (ИФН), которые защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, подавляют рост злокачественных клеток. Особое место ИФН занимают потому, что индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это четко было показано при целом ряде вирусных инфекций (Hall M. et al., 1992; Gollob Jared A. et al., 1998). Подобно другим цитокинам специфические защитные эффекты ИФН также реализуются через каскады проведения сигналов.

Согласно классификации различают ИФН I типа (ИФН- $\alpha$ , лейкоцитарный, и ИФН- $\beta$ , фибробластный) и II типа (ИФН- $\gamma$ , иммунный). Считается, что для ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  в большей степени характерны противовирусные свойства, тогда как для ИФН- $\gamma$  — иммунорегуляторные и антипролиферативные (Baron S. et al., 1991; Gazzinelli R., 1996). Обозначенные выше эффекты ИФН позволяют рассматривать их в качестве важных компонентов иммунокорректирующей терапии при различных патологиях (Фрейдлин И. С., 1995). Применение ИФН в терапии, как и любого другого препарата, сопровождается не только побочными эффектами, но также развитием резистентности к применяемым дозам, что приводит к их последующему повышению, например, из-за образования антиинтерфероновых аутоантител против экзогенного рекомбинантного ИФН (табл. 9), особенно при длительно текущих заболеваниях, требующих многократного введения ИФН в высоких концентрациях. Другим немаловажным фактором при использовании рекомбинантных ИФН является высокая стоимость препаратов, что сдерживает их широкое применение (Ершов Ф. И., 1996, 1998).

Таблица 9

**Побочные эффекты интерферонотерапии\***  
(по Okanoue T., 1996; Fattovich G., 1996) [цит. по Дейл М., 1998]

Гриппоподобный синдром
Сахарный диабет
Заболевания щитовидной железы
Синдром депрессии
Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура
Угнетение костно-мозгового кроветворения
Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Ишемический колит, мелена
Сепсис
Отслоение сетчатки
Ухудшение слуха
Импотенция

\*Встречаемость синдромов до 1,5%, большинство носят обратимый характер.

В этой связи представляется весьма перспективным применение альтернативного подхода к лечению целого ряда заболеваний, при которых ИФН оказывают протективный эффект, а именно **индукторов синтеза интерферона** (ИСИ). По современным представлениям ИСИ являются группой веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона. В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН индукторы его синтеза обладают рядом преимуществ: 1) при введении ИСИ образуется эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью; 2) активность индуцированного ИФН контролируется на разных стадиях проведения сигналов, что предупреждает проявление побочных эффектов, типичных при кумуляции рекомбинантного ИФН; 3) они лишены побочных эффектов рекомбинантных ИФН; 4) однократное введение ИСИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенно ИФН (табл. 10).

Среди ИСИ нового поколения особого внимания заслуживает отечественный препарат **циклоферон** (ЦФ), прошедший длительные и разнообразные клинические испытания (табл. 10). Циклоферон при-

Таблица 10

**Преимущества эндогенного ИФН  
перед препаратами экзогенного ИФН**

Вырабатывается эндогенный ИФН при введении индукторов ИФН, не обладающий антигенностью
Не возникает негативных эффектов, присущих препаратам экзогенного ИФН
Синтез индуцированного ИФН в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам (репрессор-трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН
Однократное введение в организм индуктора ИФН обеспечивает относительно долгую циркуляцию эндогенного ИФН
Сочетается с различными медикаментозными средствами, традиционно применяемыми в клинике, обеспечивая при комбинированном использовании синергидный эффект

надлежит к числу низкомолекулярных ИСИ, к классу акридонов, представляет собой порошок светло-желтого цвета, хорошо растворимый в воде, слегка опалесцирующий. Фармакокинетика: препарат индуцирует синтез ИФН- $\alpha$ . Согласно проведенным исследованиям после введения ЦФ высокий уровень синтеза ИФН- $\alpha$  в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, отмечается на протяжении не менее 72 часов, тогда как в сыворотке крови нормального человека содержание высоких уровней ИФН сохраняется лишь 48 часов.

Формы выпуска циклоферона:

- 250 мг 12,5% раствора в ампулах по 2 мл. Состав: 1 мл раствора содержит 0,125 г акридонуксусной кислоты, 0,0963 г N-метилглюкамина, воду для инъекций;
- таблетки по 0,150 г (тЦФ, покрыты кишечнорастворимой оболочкой). Состав: кислоты акридонуксусной — 0,15 г, N-метилглюкамина — 0,146 г, вспомогательные вещества: метилцеллюлоза, кальций стеариновокислый;
- 5% линимент по 5 мл во флаконе. Линимент циклоферона (лЦФ) — жидкая мазь, содержащая 5% N-(1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метиламмоний 10-метил-карбоксилат акридона с 1% антисептика катапола и 1,2 пропиленгликоль в качестве основы до 100%. Срок хранения препаратов — 2 года.



Таблица 11

**Итоги изучения клинической эффективности циклоферона 12,5% раствора**  
(Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Коваленко А. Л., 1999)

Заболевание	Процент эффективности
ВИЧ-инфекция (стадия 1А-2В)*	70–80
Грипп	60–85
Вирусные гепатиты	40–90
Хламидиозы	65–67
Герпетическая инфекция	67–94
Нейроборрелиоз	72–79
Серозные менингиты	56–75
Рассеянный склероз	77–79
Ревматоидный и реактивный артриты	67–84
Псориаз	72–85
Язвенная болезнь	67–89
Эндометриоз	85–87

\* Применение препарата приводит к снижению «вирусной нагрузки» и улучшению показателей иммунного ответа (CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты).

Использование ЦФ не приводит к его кумуляции в организме; также он не обладает пирогенным, аллергенным, мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным эффектами; не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. У препарата не описано побочных действий, он хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения (антибиотики, витамины, иммуностропные препараты и т. д.).

Преимущества применения ЦФ: быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокая биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма; преобладающий способ элиминации из организма — через почки (99% введенного препарата) в неизменном виде, в течение 24 часов (Ершов Ф. И.,

Романцов М. Г., 1997). Таким образом, можно полагать, что циклоферон как представитель группы ИСИ органично дополняет применение препаратов рекомбинантных ИФН в клинике.

**Возможные механизмы действия циклоферона.**

Механизм действия ЦФ продолжает интенсивно изучаться, однако в настоящее время хорошо описаны прямые и опосредованные иммунотропные эффекты ЦФ. Влияние на клетки неспецифического иммунитета: ЦФ повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей; вызывает повышение уровня НК клеток в периферической крови (табл. 12).

Влияние на клетки специфического иммунитета: 1) повышение уровня CD4<sup>+</sup> и снижение CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, нормализация иммунорегуляторного индекса уже при однократном применении ЦФ; 2) применение ЦФ приводит к снижению уровня В-лимфоцитов в периферической крови, но к повышению продукции высокоаффинных антител, что, возможно, отражает его влияние на переключение синтеза классов иммуноглобулинов в В-клетках. Указанные вторичные эффекты ЦФ могут частично быть объяснены за счет индукции синтеза разными клетками иммунной и других систем организма интерлейкинов (ИЛ) 2, 1, ИФН- $\alpha$ ,  $\gamma$ ; а также подавления синтеза ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  (показано с помощью ИФА, RT-PCR). Кроме того, на основании полученных данных можно полагать, что ЦФ способен индуцировать синтез ИЛ-10 и/или TGF- $\beta$ . К другим иммунокорректирующим эффектам ЦФ можно отнести экспериментально обнаруженный радиозащитный эффект и стимуляцию репаративного остеогенеза (в области перелома трубчатой кости у животных).

**Новые биологические эффекты циклоферона.**

Интерфероны (ИФН), относящиеся к цитокинам, обладают множеством биологических эффектов. Препараты экзогенного ИФН дают хорошие результаты при лечении различных заболеваний, однако широкое их применение ограничено, в частности, тем, что в ряде случаев наблюдается образование антиинтерфероновых антител.

Недостатков экзогенного ИФН лишен эндогенный ИФН, получаемый с помощью интерферогенов. Индукторы эндогенного ИФН — новый класс наиболее перспективных препаратов, самым эффективным среди которых является циклоферон — производное акридонуксусной кислоты, отличающийся низкой токсичностью, отсутствием аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм. У циклоферона не установлено цитотоксического действия, он проявляет противовирусную активность, выступая в качестве интерферогена ( $\alpha$ -ИФН раннего типа).

Одним из ключевых параметров при введении в организм интерферон-индуцирующих препаратов, определяющих эффективность иммунного ответа, является профиль цитокинов — факторов, активирующих пролиферацию и дифференцировку клеток организма, контролирующих процессы регенерации, ангиогенеза и метаболизма (Фрейдлин И. С., 1998; Кетлинский С. А., 1998). Установлено (Fowell, 1991; Del Prete и соавт., 1991) существование различных цитокиновых профилей, обеспечиваемых Th-клетками, при этом Th1-тип иммунного ответа ассоциируется с продукцией ИФН- $\gamma$ , интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ФНО; Th2-тип характеризуется повышением продукции ИЛ-4, 5, 6, 10 и приводит к усилению гуморального и подавлению клеточного иммунитета.

Нами изучена экспрессия м-РНК для цитокинов — ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, 2, 4, 6, 10, ФНО- $\alpha$  в клетках К-562 и МG-69. Показано, что циклоферон в дозе 500 мкг/мл индуцировал в линии клеток К-562 м-РНК для ИФН- $\gamma$ , можно предположить, что препарат является индуктором клеточного (Th1-типа) иммунного ответа, но, кроме того, циклоферон индуцировал м-РНК для ИЛ-1, 6 и подавлял экспрессию м-РНК для ФНО- $\alpha$ . С учетом того, что индукция м-РНК для ИЛ-6 и ингибция м-РНК для ФНО- $\alpha$  характерны для Th2-иммунного ответа, а индуцирование м-РНК для ИЛ-2 и для ИФН- $\gamma$  — для Th1-иммунного ответа, можно предполагать, что циклоферон проявляет свойства индуктора м-РНК смешанного иммунного ответа, при этом ингибирующее действие циклоферона на экспрессию м-РНК для ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  открывает новые перспективы его использования в качестве противовоспалительного средства.

Таблица 11

## Механизм действия циклоферона

Биологическое действие	Механизм реализации
Интерферон-индуцирующее действие	Стимуляция синтеза IFN происходит на уровне транскрипции гена IFN $\alpha$ , находящегося в неактивном состоянии, где ДНК находится в двухцепочечной форме. В метафазе и анафазе клеточного деления препарат локализуется в конденсированных хромосомах и ядрах дочерних клеток, что предполагает его связывание с ДНК и/или ядерными белками. Установлена способность препарата связываться с клеточными структурами монолимфоцитарной линии, что обусловлено экспрессией в них специфического ядерного рецептора и/или эффекторного белка, взаимодействующих с препаратом
Иммунокорригирующее действие	<p>Нормализация измененных показателей Т-лимфоцитов с различной фенотипической направленностью: CD3+; CD4+; CD72+; CD16+; CD11+В. Повышение уровня IgA, тенденция к нормализации уровня IgM,G. Препарат усиливает синтез высокоавидных, т. е. функционально полноценных антител.</p> <p>Циклоферон ингибирует индукцию мРНК для ИЛ-4, 10 (противовоспалительные цитокины) и мРНК IFN-<math>\alpha</math> (провоспалительный цитокин); индуцирует ФГА-стимулированный иммунный ответ для TNF<math>\alpha</math>, ИЛ-1, ИЛ-8, IFN-<math>\alpha</math> (провоспалительные цитокины).</p> <p>Циклоферон является индуктором смешанного (Th-1/Th-2) типа иммунного ответа.</p> <p>Циклоферон обладает прямым и опосредованным иммуотропным действием.</p> <p>Курсовое применение циклоферона достаточно эффективно у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием и наличием репликативной активности вирусов.</p> <p>Циклоферон повышает генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками, оказывая на них прямое активирующее влияние.</p> <p>Как при однократном введении циклоферона, так и при курсовом его применении, впервые установлено восстановление чувствительности к меньшим дозам самого циклоферона и к другим иммунокорректорам (тимоген, дибазол).</p> <p>Впервые обнаружено, что циклоферон приводит к повышению биосинтеза высокоавидных, т. е. функционально полноценных, антител, способствующих более эффективной терапии.</p> <p>Как на фоне однократного введения циклоферона, так и при курсовом его применении наблюдались положительные изменения в содержании исходно измененных субпопуляций Т-лимфоцитов: повышение CD3+, CD4+, CD16+ и иммунорегуляторного индекса; снижение CD8+ и CD72+</p>

Биологическое действие	Механизм реализации
Противовоспалительное действие	Стимуляция нейтрофилов периферической крови с увеличением их провоспалительного потенциала и возможностью высокой генерации активных форм кислорода, обеспечивая при этом бактерицидность клеток
Противовирусное действие	<p>Выявлено выраженное протективное действие циклоферона на клетки при экспериментальной герпетической инфекции, проявляющееся количественно, в снижении ЦПД, и морфологически — сохранностью клеточных структур и органелл в инфицированных клетках. Циклоферон достоверно снижает репродукцию ВПГ-1 в культуре клеток Vero, уменьшая в 9 раз суммарный выход вирусного потомства по сравнению с контролем, и вирионов, покрытых оболочкой — примерно в 20 раз.</p> <p>Применение циклоферона повышает примерно в 3 раза по сравнению с контролем процент дефектных частиц в потомстве; в условиях использования циклоферона процент внутриядерных вирусных капсидов, не содержащих ДНК, повышается в 7 раз по сравнению с контролем и составляет 91% всех капсидов, находящихся в ядрах клеток. Снижает эффект вирус-индуцированного блокирования синтеза собственных белков клетки; на стадии внутриядерной сборки вирусных капсидов в значительной степени блокирует инкорпорацию вирусной ДНК в пресформированные капсиды.</p> <p>На поздней стадии репликативного цикла ВПГ-1 препятствует «одеванию» вирусных капсидов в липопротеидную оболочку и выходу вирусного потомства</p>

## Клиническая эффективность препаратов циклоферона

Учитывая противовирусное, интерферон-индуцирующее и иммуномодулирующее действие ЦФ, он активно используется для системного и местного применения в терапии вирусных инфекций, в т. ч. папилломавирусных заболеваний кожи и слизистых оболочек (Аполихина И. А., Логинова Н. С., 2003; Дмитриев Г. А., Биткина О. А., 2006; Логинова Н. С., Логинов В. В., 2004; Федотов В. П. и др., 2005). ЦФ эффективен в отношении цитомегаловируса, ВИЧ-1, ВПГ, вируса папилломы и других вирусов. Циклоферон используют как монотерапию либо в сочетании с другими противовирусными и иммуностропными препаратами. Так, больным нитевидными бородавками назначали бемитил по 1 таблетке 4 раза в день в течение 14 дней с последующей электрокоагуляцией. Внутримышечные инъекции 12,5% раствора ЦФ по 1 ампуле (250 мг) № 5 через день дополнительно назначали больным в случае большого количества бородавок или при развитии рецидивов после местного деструктивного лечения. Курс лечения ЦФ повторяли через 10 дней. Линимент ЦФ (лЦФ) назначался при вульгарных бородавках, чередуя с теброфеновой мазью в течение 4–6 недель, после предварительной обработки кератолитическими средствами. При отсутствии эффекта проводилось местное деструктивное лечение. Больным остроконечными кондиломами назначался изопринозин 2 таблетки 4 раза в день, наружно — кондилин. Как альтернативу, можно рассматривать применение ЦФ при ограниченных формах заболевания. В случае недостаточной эффективности проведенной терапии проводилась электрокоагуляция. При развитии отсроченных рецидивов назначали внутримышечно по 2 мл ЦФ № 10 через день, после чего проводили деструктивную терапию (Федотов В. П. и др., 2005).

Часто ПВИ сочетается с урогенитальным хламидиозом. При обследовании таких пациенток мы выявляли дисбиоз влагалища и кишечника. Проводилось комплексное лечение с антибиотиками, вифероном-3,

про- или пребиотиками, в результате чего старались добиться восстановления кишечной и влагалищной эндоэкологии. Нередко небольшие папилломы уменьшаются в размерах, снижается активность ВПЧ. Если клиническая картина ВПЧ-инфекции оставалась без изменения, то проводили деструктивное лечение основных кондилом и назначали курс ЦФ внутримышечно 10 инъекций по 2 мл (250 мг) по основной схеме (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й дни лечения). Местно нередко использовали аппликации 5% лЦФ, либо гидрогель алломедина 3–4 раза в день (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 2005).

Хороший эффект получен от комплексного лечения остроконечных кондилом с использованием галавита внутримышечно по схеме (200 мг — первый день, 100 мг — второй день, а с третьего дня по 100 мг через 48 часов, курс 10–15 инъекций) и местно 5% лЦФ. После первого курса терапии оставшиеся небольшие элементы удаляли цитотоксическим методом и назначали курс инъекций ЦФ по 2 мл по основной схеме.

Положительные результаты отмечены в случае лечения ПВИ изопринозином по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 14–28 дней в сочетании с внутримышечным введением ЦФ по 4 мл (500 мг) № 10 по основной схеме. В данном случае использовали противовирусный и иммуномодулирующий эффекты изопринозина и выраженную интерферон-индуцирующую активность ЦФ. Известно, что высокие дозы ЦФ (500 мг) способствуют активному синтезу ИФН- $\gamma$ , который обладает иммунорегуляторными и антипролиферативными свойствами, а также обеспечивает индукцию Th1-типа иммунного ответа.

Инфекционный процесс сопровождается воспалительной реакцией, в связи с чем нейтрофилы и другие иммунокомпетентные клетки активируются и мигрируют в очаг воспаления. Эти процессы сопровождаются усилением свободнорадикального окисления (СРО), вследствие чего активируется система антиоксидантной защиты (АОЗ). Между СРО и АОЗ существует динамическое равновесие, сдвиги которого сопровождаются нарушением функции клеток организма. Для объективной количественной оценки соотношения СРО-АОЗ используют тиолдисульфидный коэффициент крови (ТДС, соотношение SS/SH-групп).

Оптимальная работа клеток может осуществляться только при ТДС от 0,4 до 0,6; при ТДС больше 0,6 — АОЗ в состоянии активации, при ТДС меньше 0,4 — клетки испытывают цитотоксическое воздействие. Известно, что многие иммуномодулирующие препараты обладают антиоксидантной активностью, в связи с чем было изучено влияние иммунопрепаратов на интерфероновый статус (ИФС) и ТДС в цельной крови больных ПВИ и генитальным герпесом с целью подбора пациентам индивидуальной иммунотерапии (Логинова Н. С., Логинов В. В., 2004).

Сначала был проведен анализ частоты выбора иммуномодулятора (на основе оценки ИФС) с противовирусным компонентом в спектре действия 4 препаратов. Оказалось, что нормализующее влияние этих препаратов на ИФС проявлялось у полиоксидония и ридостина в 30–39%, у циклоферона — в 21%, у неовира — в 1%). Из 10 иммуномодуляторов с различным механизмом действия на основе их нормализующего влияния на ТДС основная доля выбора приходилась на циклоферон (24%) и неовир (19%), на два препарата — иммунофан и инстенон — 27%, на остальные 6 препаратов — 30%. Использование двух методов индивидуального подбора иммуномодулятора по его нормализующему действию (на ТДС и ИФС) показало перераспределение частоты выбора в пользу циклоферона (44%) и неовира (37%) по сравнению с ридостином (13%) и полиоксидонием (6%). С учетом высокой частоты ассоциированной инфекции ВПЧ с простым герпесом препаратами выбора индивидуальной иммунотерапии рекомендован циклоферон, а затем неовир (Логинова Н. С., Логинов В. В., 2004).

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), — это группа инфекций, возбудители которых передаются преимущественно при половом контакте. Спектр подобных возбудителей очень широк; они включают в себя бактерии, вирусы, простейшие, грибы. Оценить истинную распространенность заболеваний, передающихся половым путем, очень трудно, учитывая возможность малосимптомного или бессимптомного течения, большое число нераспознанных случаев, а также отсутствие учета. У врачей заболевания, передающиеся половым путем,

обычно ассоциируются с гонореей, сифилисом и ВИЧ-инфекцией, хотя другие заболевания этой группы по распространенности значительно превосходят (например, трихомониаз, хламидийная инфекция мочеполовых органов) или по крайней мере не уступают им (ВПЧ-инфекция, генитальный герпес) (табл. 13).

Таблица 13

**Частота инфекций, передающихся половым путем, в мире  
(данные ВОЗ)**

Заболевание	Число случаев в год (млн)
Трихомониаз	120
Хламидийная инфекция половых органов	50
Генитальные кондиломы	30*
Гонорея	25
Генитальный герпес	20
Сифилис	3,5
Шанкرويد	2

\* В мире 300 миллионов женщин старше 15 лет имеют вирусносительство папилломавируса (ВПЧ).

Начиная с конца 80-х — начала 90-х годов на территории Российской Федерации отмечается рост заболеваний, передаваемых половым путем. Проблема диагностики, лечения и профилактики ИППП является одной из актуальных проблем здравоохранения для многих регионов России (Тайц Б. М., 1994; Ильин Б. И., 1996; Смирнова Т. С., 2005). По официальной статистике, только в Санкт-Петербурге регистрируется в год от 80 до 100 тыс. случаев заболеваний, передаваемых половым путем (Тайц Б. М. с соавт., 1997).

До настоящего времени варианты местной терапии заболеваний урогенитального тракта, применяемой специалистами-гинекологами, венерологами и урологами, основывались в основном на антибиотиках и других лекарственных формах, зачастую не дающих полной местной санации, при этом вызывающих нарушение биоценоза, возникновение кандидозных поражений, нарушение местного иммунитета слизистых

уретры и влагалища. Внедрение в клиническую практику жидкого лиофилизата циклоферона позволяет решить многие проблемы, возникающие при лечении ИППП.

Установлено выраженное противовирусное, антибактериальное и антихламидийное действие препарата за счет активации системы иммунитета, противовоспалительное и антипролиферативное действие ЦФ. Показана эффективность лЦФ в комплексной терапии острых и хронических бактериальных и вирусных инфекций (хламидиозы, бактериальные и грибковые инфекции мочеполовой сферы, генитальный герпес, папилломавирусная инфекция).

Считают, что ВПЧ-5, ВПЧ-6 и ВПЧ-11 типов ответственны за развитие остроконечных кондилом (ОК). 28 взрослых больных ОК получили двухэтапное лечение. Сначала проводили удаление ОК методом криодеструкции жидким азотом, затем 17 больным назначили интравагинальные и интрауретральные инстилляции 5% лЦФ один раз в сутки № 10 через день для предотвращения рецидивов заболевания. 11 пациентам контрольной группы лечение проводили только методом криодеструкции. В течение 10–24 часов на месте криоаппликации развивался отек и гиперемия с последующим образованием пузырей и эрозий. Пузыри и эрозии обрабатывались раствором фукоцина, зона воздействия промывалась раствором хлоргексидина биглюконата в течение 2 недель, с целью профилактики вторичного инфицирования. Полное отторжение новообразований и эпителизация наблюдались на 10–14-й день (Федотов В. П. и др., 2005). В результате лечения у пациентов основной и контрольной групп рецидивы в первые дни после криодеструкции наблюдались у 3 (17,6%) и 2 (18%) больных соответственно (табл. 14). В течение 1-го месяца после операции рецидивы ОК наблюдались у 4 (23,5%) больных основной и у 3 (27,2%) контрольной групп. В течение 2-го месяца рецидивы отмечались у 1 (5,8%) и 3 (27,7%) пациентов соответственно. Оценивая полученные результаты следует отметить эффективность местного применения лЦФ. Так, уже в течение 2-го месяца после криодеструкции частота рецидивов ОК была достоверно выше в контрольной группе по сравнению с основной

группой больных (27,2 и 5,8% соответственно,  $p < 0,05$ ). Заключительное обследование показало, что сочетанная терапия ОК с использованием криодеструкции и инстилляций 5% лЦФ достоверно снижала частоту рецидивирования заболевания в первые 3 месяца после операции: 49,9% в основной и 72,7% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Таблица 14

**Частота рецидивов у больных остроконечными кондиломами с учетом вида терапии**

Период наблюдения	Основная группа пациентов	Контрольная группа пациентов
В первые дни после эпителизации	3 (17,6%)	2 (18%)
В течение 1-го месяца	4 (23,5%)	3 (27,2%)
В течение 2-го месяца	1 (5,8%)	3 (27,7%)
Всего	8 (49,9%)	8 (72,7%)

Линимент циклоферона 5% не обладает побочными эффектами, ограничивающими его использование при интрауретральном введении, и рекомендуется в комплексной терапии урогенитального хламидиоза, ПВИ в качестве иммунокорректирующего препарата. Применение лЦФ эффективно у женщин как в ходе монотерапии урогенитальных инфекций, так и в виде комбинированного лечения. Препарат хорошо сочетается как с различными официальными интравагинальными препаратами, так и с лекарственными смесями, приготовленными *ex tempore*. Доказана эффективность лЦФ у женщин при следующих ИППП: неспецифический бактериальный вагинит, бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, неспецифический уретрит, рецидивирующие остроконечные кондиломы. У мужчин эффективность лЦФ в моно- и комбинированной терапии доказана при хламидиозе, уреаплазмозе, гонорейном уретрите, генитальном герпесе, кандидозном баланопостите, стрептостафилококковом баланопостите, рецидивирующих остроконечных кондиломах, хроническом простатите, хроническом колликулите.

Схемы для лечения лЦФ урогенитальных инфекций могут быть ва-

риабельны в зависимости от тяжести заболевания, его нозологической формы и характера местных изменений. Линимент ЦФ не вызывает побочных явлений и аллергических реакций, которые могли бы явиться показанием для прерывания курса лечения или ограничивать его использование при интрауретральном (интравагинальном) введении.

Базовыми можно считать нижеприведенные схемы:

1. При генитальном герпесе, рецидивирующих остроконечных кондиломах — внутриуретральные (интравагинальные) инстилляциии один раз в сутки по 5 мл (один флакон) в течение 10–15 дней ежедневно. Возможно сочетание лЦФ с другими противовирусными средствами (как системными, так и местными) в виде аппликаций мази (геля) к очагу поражения.
2. При терапии неспецифических и кандидозных уретритов: интрауретральные инстилляциии в объеме 5–10 мл (1–2 флакона) в зависимости от уровня поражения мочеиспускательного канала. При поражении переднего отдела уретры у мужчин канюлю шприца с линиментом вводят в наружное отверстие мочеиспускательного канала, затем отверстие зажимают на 1,5–3 мин. После чего инстилляционный раствор эвакуируется самотеком. Через 30 мин пациенту рекомендуют помочиться. Более длительная экспозиция препарата может привести к отеку слизистой уретры. При поражении заднего отдела уретры, области семенных желез применяют внутриуретральные инстилляциии по катетеру в объеме 5–10 мл препарата в течение 10–14 дней через день (на курс 5–7 инстилляциии).
3. При терапии уретритов специфической этиологии — сочетанное применение внутриуретральных инстилляциии ЦФ со специфическими антимикробными лекарственными средствами по традиционным схемам.
4. При терапии кандидозного вагинита, неспецифического вагинита (эндоцервицита) и бактериального вагиноза возможно применение препарата как в виде монотерапии, так и в ходе комплексного лечения. Применяют интравагинальные инстилляциии препарата

по 5–10 мл (1–2 флакона) ежедневно в течение 10–15 дней. Для предотвращения свободной эвакуации препарата вход во влагалище тампонируется небольшим стерильным ватным тампоном на 2–3 часа.

Параллельно в случае сочетанного поражения слизистых влагалища и уретры (папилломавирусная инфекция и пр.) целесообразно применение сочетания интравагинальных и внутриуретральных инстилляций (в объеме 5 мл ежедневно, 10–14 дней). При хронических формах заболеваний ЛЦФ хорошо сочетается с использованием как официальных лекарственных средств (вагинальных таблеток, свечей), так и приготовленных *ex tempore*. Учитывая широкий спектр воздействия 5% линимента циклоферона, можно сказать, что он не только занял свое место в лечении урогенитальных инфекций, но и потеснил традиционные препараты, используемые в лечении ИППП.

**Метод системной энзимотерапии (СЭТ)** основан на кооперативном терапевтическом взаимодействии целенаправленно составленных смесей гидролитических ферментов растительного и животного происхождения. Влияя на основные патофизиологические процессы в организме, препараты СЭТ оказывают противовоспалительное, противоотечное, фибринолитическое, иммуномодулирующее и вторично анальгезирующее действие (Насонова В. А. и др., 2003; Репина М. А., Кнорринг Г. Ю., 2002). Назначение энзимных препаратов (вобэнзим, флогэнзим, вобэ-мугос) приводит к снижению активности воспалительного процесса и модуляции защитных реакций организма. Больным с ПВИ и генитальным герпесом в комплексной терапии назначали вобэнзим по 7–10 драже 3 раза в день в течение 2–3 недель, что способствовало ускорению купирования местных проявлений, сокращению периода высыпаний и вирусовыделения из влагалищного секрета. Достоверно увеличились сроки ремиссии, происходила коррекция иммунных нарушений у больных, получавших вобэнзим ВЭ (Ремезов А. П. и др., 2003; Сафронова М. М., Репина М. А., 2001, 2003).

Известно участие иммуномикробиологической системы человека в

поддержании его здоровья и снижении риска развития заболеваний. Нарушения в иммунном и микробиологическом статусе человека имеют важное, а порой и определяющее значение при традиционных инфекционных заболеваниях и в этиопатогенезе многих новых, т. н. «болезней цивилизации» (Алешкин В. А. и др., 2004). Можно сказать, что любая патология внутренних органов сопровождается изменениями кишечного микробиоценоза (Гриневиц В. Б. и др., 2002; Шендеров Б. А. и др., 1997). Важно, что если в ходе лечения не удалось добиться оптимизации состояния кишечного микробиоценоза, чаще наступают рецидивы и варианты осложненного течения основного заболевания (Гриневиц В. Б. и др., 2002, 2004). В связи с этим при лечении дисбиоза кишечника и влагалища используют пробиотики, пребиотики, симбиотики и синбиотики.

*Эубикор* (ООО ВАЛМЕД) — одно из первых, синтезированных в России, и наиболее эффективных современных средств из группы пребиотиков. Состав эубикора представлен оптимальным соотношением специально селектированного штамма винных дрожжей — *Saccharomyces cerevisiae* (vini), сорбированного на экструдированных пшеничных отрубях. Технология производства обеспечивает инактивацию дрожжей с одновременной высокой степенью сохранности и работки в процессе ферментации большого количества биологически активных веществ (полисахаридов, комплекса аминокислот, витаминов, ферментов, убихинонов, минеральных веществ, микроэлементов, коэнзим Q, цитохром C), которые оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз и организм человека в целом (Гриневиц В. Б. и др., 2002; Михайлов И. Б. и др., 2004). Эубикор является средством с многогранной позитивной клинической эффективностью. При этом наряду с сорбционными свойствами он обладает выраженным бифидо- и лактогенным влиянием на микрофлору кишечника. Эубикор выпускают в порошке коричневого цвета с приятными органолептическими свойствами (вкусом, напоминающим высушенный хлеб). В упаковке 30 пакетиков по 3 г. Препарат принимают 3 раза в сутки во время еды, запивая водой (150 мл) в течение 3–4 недель. Режим однократного до-

зирования: детям от 2 до 6 лет — 0,5 пакетика, детям от 6 до 12 лет — 1 пакетик, детям от 12 лет и старше — 1–2 пакетика.

### Дозировки некоторых препаратов для лечения дисбиоза кишечника (Гриневиц В. Б. и др., 2003)

Бифидумбактерин сухой — 5 доз 2–3 раза в день, 4–6 недель.  
Лактобактерин — 3 дозы 3 раза в день, 2–3 недели.  
Лактофлор — по 10 мл 2 раза в день (развести водой), 3–4 недели.  
Ацилакт — 5 доз 2 раза в день, 3–4 недели.  
Линекс — 1–2 капс. 3 раза в день, 5–7 дней.  
Бифиформ — 1 капс. 2–3 раза в день, 7–10 дней.  
Хилак-форте — 20–40 капель 3 раза в день, 3–4 недели.  
Дюфалак (лактолоза) — 1–3 чайных ложки 3 раза в день, 3–4 недели.

## Список литературы

1. Авракийский Е. Р., Арбузова, Мошколова И. А. и др. Крапивница. Вирусные дерматозы. Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». Вып. 5 / Под ред. Е. В. Соколовского. СПб.: СОТИС, 2000. 160 с.
2. Башмакова М. А., Савичева А. М. Папилломавирусная инфекция. Н. Новгород: Изд-во НГМА. 2002. 20 с.
3. Беляковский В. Н. Лечение папилломавирус-ассоциированных кондилом наружных половых органов // Иммунопатология. 2003. № 1. С. 88–93.
4. Ван Крог Д., Лейси С. Д., Гросс Д., Баракко Р., Шнайдер А. Европейское руководство по аногенитальным бородавкам // ИППП. 2002. № 3. С. 29–37.
5. Гайдуков С. Н., Атласов В. О., Измайлов Р. М. и др. Патология шейки матки и эндометрия. Учебное пособие. СПб.: Издание ГПМА, 2004. 44 с.
6. Гомберг М. А. Лечение поражений аногенитальной области, вызванных папилломавирусной инфекцией. Сообщение 2 // Вестн. дерматол. 1998. № 3. С. 23–27.
7. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Методические материалы / Под ред. проф. К. К. Борисенко. М., 1997. 72 с.
8. Дмитриев Г. А., Биткина О. А. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга. 2006. 76 с.
9. Ермоленко Д. К., Исаков В. А. Опыт применения нового иммуномодулирующего препарата галавит при противорецидивной терапии папилломавирусной инфекции аногенитальной области // Иммунология и аллергология. Том 4. № 2. С. 155.
10. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 2006. 303 с.
11. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Компания «Димитрейд График Групп». 2004. 180 с.
12. Козлова В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. М.: Изд-во «Триада-Х», 2003. 439 с.
13. Кротин П. Н., Павленк Е. О., Ландина О. Ю., Меркулова Л. В. Опыт лечения дисплазии шейки матки у женщин с HPV препаратом «Галавит» // Лечащий врач. 2003. № 8. С. 75.
14. Линимет циклоферона в терапии заболеваний, передающихся половым путем. Рекомендации для врачей / Под ред. А. Л. Коваленко, Ю. В. Аспеля. СПб. 1999. 70 с.
15. Линимет циклоферона в практической медицине. Методические рекомендации / Под ред. проф. В. А. Исакова. СПб. 2003. 40 с.
16. Логинова Н. С., Логинов В. В. Выбор иммуномодуляторов на основании определения интерферонового статуса и тиолдисульфидного соотношения у больных папилломавирусной инфекцией и генитальным герпесом // Terra Medica. 2004. № 3. С. 3–5.
17. Лялина Л. В., Носков Ф. С., Жебрун А. Б. и др. Организация и проведение скрининга на наличие онкогенных вирусов папилломы человека в целях профилактики злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. Методические рекомендации. СПб. 2005. 27 с.
18. Прилепская В. Н. Генитальные инфекции и патология шейки матки. Омск. 2004.



19. *Роговская С. И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
20. *Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М.* Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции. Изд. второе, дополненное. Пособие для врачей. СПб., 2006. 45 с.
21. *Семенов А. В.* Папилломавирусная инфекция // Избранные вопросы терапии инфекционных больных. Руководство для врачей / Под ред. Ю. В. Лобзин. СПб.: Фолиант., 2005. С. 777–786.
22. Системная энзимотерапия в гинекологии. Сборник / Под ред. М. А. Репиной, Г. Ю. Кнорринга. СПб.: Человек, 2002. 112 с.
23. *Тапильская Н. Н., Воробцова И. Н., Гайдуков С. Н.* Применение виферона в III триместре беременности для профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека // Terra Medica, 2006. № 4. С. 15–17.
24. *Федотов В. П., Рыбалкин С. Б., Романизов М. Г.* Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. Пособие для врачей. СПб., 2005. 78 с.
25. *Фрейдлин И. С.* Иммунная система и ее дефекты. Руководство для врачей. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. 112 с.
26. *Хмельницкий О. К.* Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС, 2000. 336 с.
27. Циклоферон в клинической практике. Методические рекомендации для врачей / Под ред. проф. В. А. Исакова. СПб., 2002. 45 с.
28. *Шахова Н. М., Боровкова Л. В., Гречканов Г. О. и др.* Заболевания шейки матки: современные методы диагностики и лечения. Учебное пособие. Н. Новгород: Изд-во НГМА. 2006. 94 с.
29. *Bosch F. X., Lorinez A., Munos N., Meijer C. J. L. M., Shacn K. V.* The causal relation between papillomavirus and cervical cancer // Journal of clinical partology, 2002. Vol. 55, № 4, — P. 244–265.
30. *Duensibg S., Munger K.* Mechanism of genomic instability in human cancer: insight from studies with human papillomavirus oncoproteins.// Int. J. Cancer. 2004. Vol. 109. № 2. P. 157–162.
31. *Ludicke F., Stalberg A., Vassilokos P. et al.* High and intermediate risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2001. Vol. 14. N4. P. 171–174.
32. *Medeiros L. R., Ethur A. B. M., Zanini R. R.* Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review // Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro. 2005. Vol. 21 (4). P. 1006–1015.
33. *Tarkowski T. A., Koumans E. N., Pierce A. et al.* Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test result in an urban adolescent population // J. Infect. Dis. 2004. Vol. 185. № 1. P. 46–50.
34. *Tyring S. et al.* Tropical imiqimod for the treatment of anogenital warts // 12<sup>th</sup> Meet ISSTD and 14<sup>th</sup> Reg. Meet IUSTI. 1997. P. 98.
35. *Oishee C., Sudnir K.* Molecular interaction of «high risk» human papillomaviruses E6 and E7 oncoproteins: implications for tumour progression // J. Biosci. 2003. Vol. 28, № 3. P. 337–348.